



# Catalyse organique énantiosélective par des oligomères bien définis de chitosane

Dany Frem

## ► To cite this version:

Dany Frem. Catalyse organique énantiosélective par des oligomères bien définis de chitosane. Chimie organique. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA112292 . tel-01221969

**HAL Id: tel-01221969**

**<https://theses.hal.science/tel-01221969>**

Submitted on 29 Oct 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Comprendre le monde,  
construire l'avenir®



UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 470 :  
CHIMIE DE PARIS SUD

Laboratoire : *Laboratoire de Synthèse de Biomolécules*

# THÈSE DE DOCTORAT

CHIMIE

par

**Dany FREM**

**Catalyse organique énantiosélective par des oligomères**

**bien définis de chitosane**

**Date de soutenance : 29/10/2014**

**Composition du jury :**

Directeur de thèse :	Dr. Dominique URBAN	Chargée de recherche CNRS (Université Paris-Sud)
Président :	Pr. Sylvain COTTAZ	Professeur (Université de Grenoble)
Rapporteurs :	Pr. Joanne XIE	Professeure (ENS Cachan)
	Pr. Jacques ROUDEN	Professeur (ENSI Caen)
Examineurs :	Pr. Jean-Marie BEAU	Professeur (Université Paris-Sud)

## Remerciements

*Je tiens à remercier tout d'abord le Professeur Jean-Marie Beau pour m'avoir accueilli au sein de son équipe-Synthèse de Molécules et Macromolécules Bioactives (SM2B).*

*Je remercie tout particulièrement mon directeur de thèse, le Docteur Dominique URBAN, pour m'avoir encadré et soutenu pendant ces trois années de thèse. Je tiens à la remercier profondément pour sa gentillesse, disponibilité et ses utiles conseils scientifiques.*

*Je remercie le Professeur Jacques ROUDEN et le Professeure Joanne XIE pour avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse. J'exprime également ma reconnaissance au Professeur Sylvain COTTAZ et au Professeur Jean-marie BEAU pour leur participation à ce jury en tant qu'examineurs.*

*Je remercie gracieusement le Professeur Cyrille KOUKLOVSKY et son équipe du Laboratoire de Chimie des Procédés et des Substances Naturelles (LCPSN) pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur leur réacteur de micro-ondes dont les résultats font l'objet du deuxième chapitre de cette thèse.*

*Un grand remerciement pour tous les membres du laboratoire : Docteur Gilles DOISNEAU, Docteur Yann BOURDREUX, Ludovic COSTA, Justine, Alexandra, Tien et Guillaume pour les longues discussions inspirantes et leur gentillesse.*

*Finalement, un remerciement pour ma famille qui m'a soutenu tout au long de ma thèse.*

*Dany FREM*

<b>Abréviations .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I : Introduction .....</b>	<b>2</b>
I. Introduction générale .....	3
I.A. Aperçu historique.....	3
I.B. Les différents modes d'activation .....	5
I.B.1. Activation via une énamine et un iminium.....	5
I.B.2. Activation SOMO .....	7
I.C. La catalyse par les amines secondaires chirales.....	8
I.C.1. La réaction d'aldolisation .....	10
I.C.1.a. La réaction d'aldolisation intramoléculaire.....	10
I.C.1.b. La réaction d'aldolisation intermoléculaire.....	12
I.C.2. La réaction de Mannich.....	18
I.C.3. La réaction d' $\alpha$ -allylation et d' $\alpha$ -arylation .....	22
I.C.3.a. La réaction d' $\alpha$ -allylation et d' $\alpha$ -arylation d'aldéhydes .....	23
I.C.3.b. La réaction d' $\alpha$ -allylation et d' $\alpha$ -arylation de cétones .....	27
I.C.4. La réaction d' $\alpha$ -alkylation .....	28
I.D. La catalyse par les amines primaires chirales .....	29
I.D.1. La réaction de Michael .....	30
I.D.1.a. La réaction de Michael par une activation de type énamine du nucléophile.....	30
I.D.1.b. La réaction de Michael par une activation de type iminium de l'accepteur .....	32
I.D.2. Les réactions de cycloaddition .....	34
I.D.2.a. La réaction de Diels-Alder .....	34
I.D.2.b. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.....	37
I.D.3. La réaction d'aldolisation.....	38
I.E. Les autres modes d'activation de l'organocatalyse.....	43
I.E.1. L'organocatalyse par un acide de Lewis chiral .....	43
I.E.1.a. Par des sels de phosphonium .....	43
I.E.1.b. Par des carbocations chiraux .....	46
I.E.2. L'organocatalyse par liaison hydrogène .....	47
I.E.2.a. Les catalyseurs de type thiourée .....	48
I.E.2.b. Les catalyseurs de type urée .....	49
<b>CHAPITRE II : Réactions de glycosylation par activation micro-ondes .....</b>	<b>51</b>
I. La biomasse .....	52
I.A. La chitine .....	53
I.A.1. Structure et isolement.....	53
I.A.2. Propriétés structurales .....	54
I.B. Le chitosane .....	54
I.B.1. Méthode d'obtention du chitosane par voie chimique .....	55
I.B.2. Méthode d'obtention du chitosane par voie enzymatique.....	56
II. Les chitoooligosaccharides (COS) .....	56
II.A. Dégradation chimique .....	57
II.A.1. via une réaction d'hydrolyse.....	57
II.A.2. via une réaction d'acétolyse .....	60
II.B. Autres méthodes de dépolymérisation.....	62
II.C. Synthèse de chitoooligosaccharides par réaction d'acétolyse .....	62

## Sommaire

III. Etudes des réactions de glycosylation sous activation micro-ondes .....	64
III.A. Principe des réactions de glycosylation.....	65
III.B. Réactions de glycosylation assistée par les micro-ondes.....	67
III.B.1. L'activation micro-ondes en chimie organique .....	67
III.B.2. Réactions de glycosylation par activation micro-ondes.....	67
III.C. Etudes des réactions de glycosylation impliquant la <i>N</i> -acétylglucosamine peracétylée sous micro-ondes ..	72
III.C.1. Résultats préliminaires .....	72
III.C.1.a. Réaction en présence d'alcools silylés .....	72
III.C.1.b. Réaction en présence d'alcools non protégés .....	75
III.D. Optimisation des réactions .....	77
III.D.1. Influence du catalyseur .....	77
III.D.2. Influences des autres paramètres .....	79
III.E. Extension à d'autres accepteurs .....	80
III.E.1. Résultats avec les alcools.....	80
III.E.2. Résultats avec les alcools dérivés de sucres .....	83
III.E.3. Résultats avec les dérivés soufrés.....	87
III.F. Mécanisme de la réaction de glycosylation.....	88
III.G. Etudes des réactions de glycosylation impliquant d'autres sucres aminés .....	91
III.G.1. Avec la <i>N</i> -acétylgalactosamine.....	91
III.G.2. Avec le chitobiose .....	92
III.H. Conclusion .....	94
<b>CHAPITRE III : Catalyse énantiosélective par les oligomères de chitosane .....</b>	<b>96</b>
I. Spécificité de la glucosamine comme catalyseur chiral .....	97
II. L'organocatalyse par des dérivés de la D-glucosamine.....	97
II.A. Organocatalyseurs possédant une fonction amine primaire.....	98
II.A.1. Travaux antérieurs .....	98
II.A.2. Utilisation de dérivés $\alpha$ -O-méthyl-2-aminoglucopyranosides .....	99
II.A.2.a. Synthèse .....	99
II.A.2.b. Réaction d'aldolisation .....	100
II.A.2.c. Réaction de Michael .....	103
II.A.3. Utilisation d'un dérivé 2-aminoglucopyranose .....	103
II.A.3.a. Synthèses .....	104
II.A.3.b. Réaction d'aldolisation .....	106
II.A.4. Utilisation de dérivés de configuration $\beta$ .....	107
II.A.4.a. Réaction d'aldolisation catalysée par le composé 168 .....	107
II.A.4.b. Synthèse du $\beta$ -O-méthyl-2-aminoglucopyranoside .....	108
II.A.4.c. Réaction d'aldolisation .....	109
II.B. Organocatalyseurs possédant une fonction amine secondaire.....	112
II.B.1. Synthèses des organocatalyseurs.....	112
II.B.2. Organocatalyse .....	114
II.B.2.a. Réaction d'aldolisation .....	114
II.B.2.b. Réaction de Michael.....	118
III. L'organocatalyse par des dérivés du chitosane .....	119
III.A. Travaux antérieurs.....	119
III.B. Synthèses.....	120
III.B.1. Synthèses d'organocatalyseurs solubles dans l'eau .....	120
III.B.1.a. Synthèse de dérivés $\beta$ -thioglycosides.....	121
III.B.1.b. Synthèses de dérivés $\beta$ -méthylglycosides.....	126
III.B.2. Synthèses d'organocatalyseurs solubles dans les solvants organiques .....	128
III.B.2.a. Synthèses de dérivés $\beta$ -thioglycosides .....	128
III.B.2.b. Synthèses de dérivés $\beta$ -méthylglycosides.....	130

## Sommaire

III.C. L'organocatalyse.....	131
III.C.1. L'organocatalyse dans les solvants organiques .....	131
III.C.2. L'organocatalyse en milieux aqueux.....	134
<i>III.C.2.a. La réaction d'aldolisation dans l'eau en présence des catalyseurs de type thioglycoside ..</i>	<i>134</i>
<i>III.C.2.b. La réaction d'aldolisation dans l'eau en présence des catalyseurs de type méthylglycoside</i>	<i>139</i>
<i>III.C.2.c. Diverses réactions organocatalysées par 183 et 203.....</i>	<i>142</i>
III.D. Conclusion et perspectives .....	145
 <b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>147</b>
 <b>EXPERIMENTAL SECTION.....</b>	<b>150</b>
 <b>APPENDICE.....</b>	<b>206</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>217</b>
 <b>RESUME/ABSTRACT .....</b>	<b>226</b>

## Abréviations

<b>Å :</b>	Angström	<b>μ-ondes :</b>	micro-ondes
<b>ac . :</b>	acide		
<b>Boc :</b>	<i>tert</i> -butoxycarbonyle		
<b>CAN :</b>	nitrate de cérium et d'ammonium		
<b>Cbz :</b>	carboxybenzyle		
<b>DA :</b>	Dalton		
<b>DCE :</b>	1,2-dichloroéthane		
<b>DCM :</b>	dichlorométhane		
<b>DME :</b>	diméthoxyéthane		
<b>rd :</b>	rapport diastéréoisomérique		
<b>DFT :</b>	Density Functional Theory		
<b>DMAP :</b>	<i>N,N</i> -4-diméthylaminopyridine		
<b>DMF :</b>	<i>N,N</i> -diméthylformamide		
<b>DMSO :</b>	diméthylsulfoxyde		
<b>ee :</b>	excès énantiomérique		
<b>éq. :</b>	équivalent		
<b>ESI :</b>	ionisation par électronébuliseur		
<b>HPLC :</b>	chromatographie liquide haute performance		
<b>LUMO :</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital		
<b>min :</b>	minute		
<b>MS :</b>	spectrométrie de masse		
<b>ndt :</b>	non déterminé		
<b>Phth :</b>	phthalyl		
<b>PI :</b>	potentiel d'ionisation		
<b>Pyr :</b>	pyridine		
<b>rdt :</b>	rendement		
<b>RMN :</b>	Résonance Magnétique Nucléaire		
<b>S<sub>N</sub>1 :</b>	substitution nucléophile monomoléculaire		
<b>S<sub>N</sub>2 :</b>	substitution nucléophile bimoléculaire		
<b>SOMO :</b>	Singly Occupied Molecular Orbital		
<b>T :</b>	température		
<b>t :</b>	temps		
<b>TBDPS :</b>	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle		
<b>t.a. :</b>	température ambiante		
<b>TBS :</b>	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle		
<b>TCA :</b>	acide trichloroacétique		
<b>TES :</b>	triéthylsilane		
<b>TFA :</b>	acide trifluoroacétique		
<b>THF :</b>	tétrahydrofurane		
<b>TMS :</b>	triméthylsilyle		
<b>Tf :</b>	triflate		
<b>TOCSY :</b>	TOtal Correlated SpectroscopY		

# **CHAPITRE I**

## **Introduction**



## **I. Introduction générale:**

Le pouvoir de créer sélectivement un centre chiral dans les molécules organiques était et va rester l'ultime défi des chimistes organiciens. La nécessité de produire des composés énantiomériquement purs ou enrichis, utilisés notamment dans les industries pharmaceutiques et agrochimiques, a permis au domaine de la catalyse énantiosélective de se développer durant la deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle. A cette époque, la synthèse énantiosélective était étroitement liée à deux grands domaines de la catalyse: la catalyse à base de métaux de transition (catalyse organométallique) et la catalyse enzymatique (biocatalyse). Cependant, au début des années 2000, la situation va bientôt évoluer grâce aux travaux pionniers de *List*, *Barbas* et *Lerner*.<sup>1</sup> Ils ont, pour la première fois, reporté une réaction d'aldolisation asymétrique catalysée par un acide aminé naturel: la (*S*)-proline. Ces travaux ont marqué la naissance d'un troisième domaine de la catalyse énantiosélective, connue aujourd'hui sous le nom d'organocatalyse.<sup>2</sup> Le terme organocatalyse,<sup>3</sup> proposé par *David MacMillan*, désigne la catalyse des réactions chimiques par des petites molécules organiques comportant l'élément carbone, hydrogène, oxygène, azote, soufre ou phosphore. Il faut bien noter, que certains rares exemples de catalyse induite par des molécules chirales sont apparus bien avant les travaux de *List et MacMillan* mais ces réactions n'ont pas été considérées comme organocatalysées car le terme n'existait pas à cette époque. L'organocatalyse présente de nombreux avantages par rapport à la catalyse métallique : la plupart des réactions ne sont pas sensibles à l'air et à l'humidité et sont donc par conséquent plus faciles à mettre en œuvre. Les organocatalyseurs sont des entités stables et, en général, moins chers que leurs homologues métalliques. De plus, en présence d'organocatalyseurs, aucune contamination des produits de synthèse par les métaux ne peut avoir lieu. Finalement, la possibilité d'immobiliser ces organocatalyseurs sur un support permet l'accès à des catalyseurs hétérogènes ce qui permet de les recycler et les réutiliser.

### **I.A. Aperçu historique:**

En 1912, *Georg Breeding* a utilisé des dérivés d'alcaloïdes, la (-)-quinine ou son stéréoisomère la (+)-quinidine, comme catalyseur pour la réaction d'addition de l'acide cyanhydrique sur le benzaldéhyde **1** (Schéma 1).<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

<sup>2</sup> Pour des revues sur l'organocatalyse, voir: a) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267-9331; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; c) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.

<sup>3</sup> K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.

<sup>4</sup> G. Breeding, P.S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.

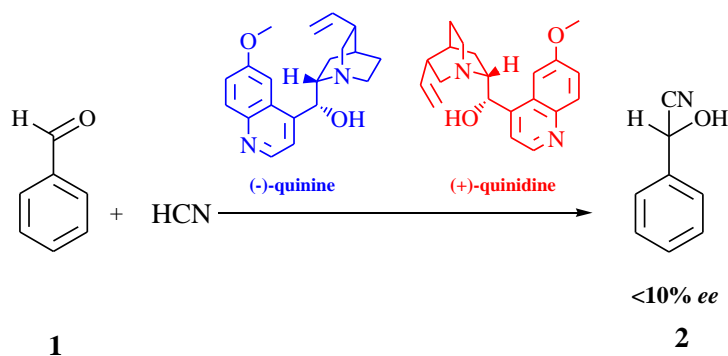


Schéma 1

Même si cette réaction conduit à un faible excès énantiomérique (<10% ee), elle constitue le premier exemple de catalyse énantiosélective induite par des petites molécules organiques chirales.

Il a fallu attendre l'année 1954, pour que *Horst Pracejus* publie l'addition du méthanol sur le méthyl phénylcétène **3** en présence de la *O*-acétylquinine comme catalyseur, conduisant à l'ester méthylique **4** avec une conversion quasi-totale (99%) et une bonne énantiosélectivité (74% ee) (Schéma 2).<sup>5</sup>

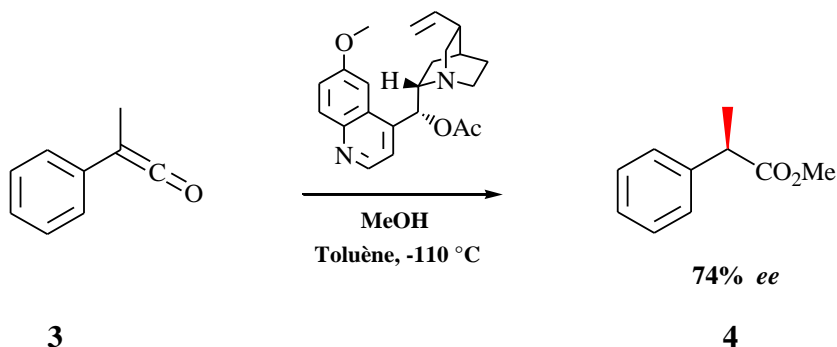


Schéma 2

Le dernier exemple significatif est celui rapporté indépendamment par *Eder, Sauer* et *Wiechert*<sup>6</sup> (en 1971) et par *Hajos* et *Parrich*<sup>7</sup> (en 1974). Leurs travaux concernaient l'étude de la réaction d'aldolisation intramoléculaire de la tricétone pro-chirale **5** catalysée par un acide aminé naturel, la (*S*)-proline.

<sup>5</sup> H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9-22.

<sup>6</sup> U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496-497.

<sup>7</sup> Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.

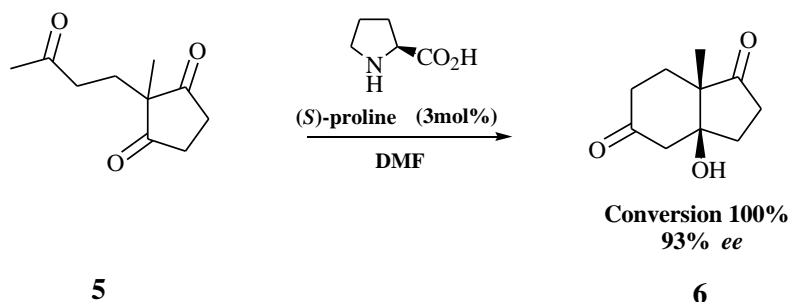


Schéma 3

Seulement 3 mol% de catalyseur sont nécessaires pour permettre une conversion totale. *Hajos et Parrich* ont ainsi considéré qu'il s'agissait d'un exemple simplifié d'un système biologique où la (S)-proline jouerait le rôle d'une enzyme. Malgré ces résultats très intéressants, le domaine de l'organocatalyse est resté "dormant" jusqu'à la veille du 21<sup>ème</sup> siècle où les contributions de *List* et *MacMillan* ont permis son essor.

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons principalement à l'aminocatalyse,<sup>8</sup> organocatalyse induite par des dérivés possédant une ou plusieurs fonctions amine. Après la description des différents mécanismes d'activation, nous détaillerons les différentes réactions catalysées par des dérivés de type amine primaire puis amine secondaire. La dernière partie sera consacrée aux activations par des acides de Lewis chiraux et par liaisons hydrogène.

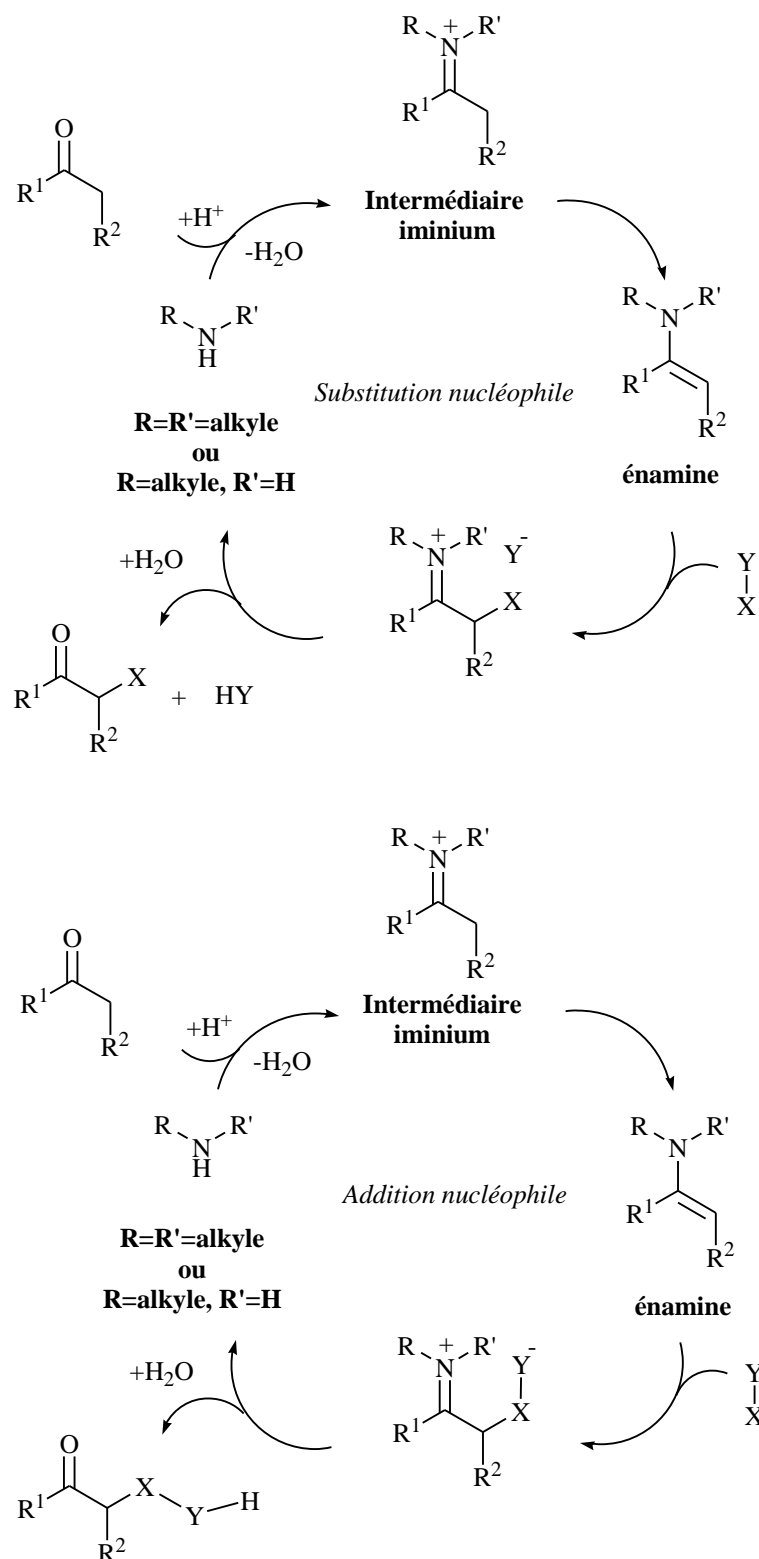
### **I.B. Les différents modes d'activation:**

Trois grands modes d'activation sont actuellement admis : l'activation *via* une énamine ou *via* un iminium et l'activation SOMO.

#### **I.B.1. Activations *via* une énamine et un iminium**

L'activation par une énamine met en jeu un dérivé carbonyle (cétone ou aldéhyde) énolisable et une amine primaire ou secondaire conduisant à la formation d'un intermédiaire iminium. L'acidité du proton en position  $\alpha$  devient, par conséquent, plus importante (diminution de la LUMO) permettant une réaction de déprotonation afin de conduire à l'énamine correspondante. Cette entité nucléophile peut alors réagir avec des entités électrophiles permettant ainsi de réaliser des additions ou des substitutions nucléophiles (Schéma 4). L'hydrolyse de l'iminium résultant permettra de régénérer le catalyseur en libérant le nouveau dérivé carbonyle.

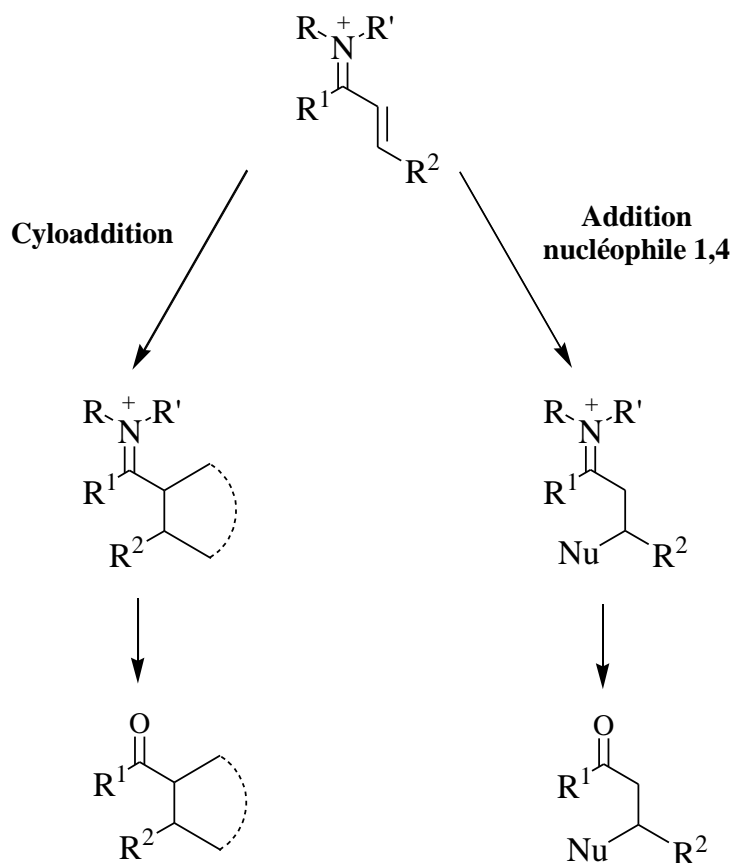
<sup>8</sup> Pour des revues sur l'aminocatalyse, voir: a) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819-824; b) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, 47, 6138-6171; c) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178-2189; d) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632-649; e) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 8-27.



**Schéma 4**

Ce mécanisme de formation d'énamine est universel pour les amines secondaires et primaires et par conséquent le terme de **catalyse énamine**<sup>9</sup> a été attribué à ce type d'activation. Il intervient principalement dans les réactions d'aldolisation<sup>10</sup> et de Mannich asymétriques.<sup>11</sup>

L'activation via un iminium (**catalyse iminium**)<sup>12</sup> met quant à elle en jeu un aldéhyde non énolisable de type  $\alpha,\beta$ -insaturé. L'iminium joue alors le rôle d'une entité électrophile pouvant être impliquée dans des réactions de cycloadditions ou dans des réactions d'addition 1,4 de type Michael asymétriques (Schéma 5).



**Schéma 5**

Le premier travail utilisant ce type de catalyse était une réaction de Diels-Alder énantiosélective rapporté par le groupe de *MacMillan*.<sup>3</sup>

### **I.B.2. Activation SOMO**

L'activation SOMO représente le troisième mode d'activation et ne concerne que les catalyseurs chiraux possédant une fonction amine secondaire. Cette activation représente une alternative très intéressante car elle permet de réaliser des réactions qui ne pouvaient pas être

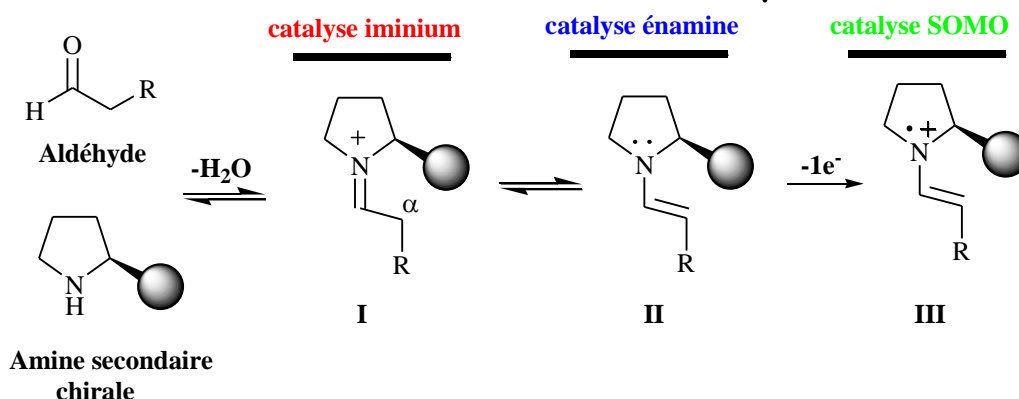
<sup>9</sup> a) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548-557; b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471-5569.

<sup>10</sup> W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386-7387.

<sup>11</sup> B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336-9337.

<sup>12</sup> Pour une revue, voir: A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416-5470.

catalysées par les deux modes d'activation précédents comme les réactions d' $\alpha$ -allylation de dérivés carbonylés.



**Schéma 6**

Les travaux de l'équipe de *MacMillan* sur l' $\alpha$ -fonctionnalisation énantiosélective des aldéhydes,<sup>13</sup> réalisés en 2007, ont montré que l'espèce **III** pouvait être formée en oxydant sélectivement l'espèce **II**, issue de l'interconversion de l'iminium **I** en énamine (Schéma 6). Le radical cation **III** ainsi formé possède 3 électrons  $\pi$  dont une orbitale moléculaire contenant un seul électron d'où le nom SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital). Cette espèce peut ensuite réagir avec des espèces "radicalophiles ou SOMOphiles" tels que les allylsilanes permettant de fonctionnaliser en  $\alpha$  le dérivé carbonylé.

Des exemples de réactions utilisant les différents modes d'activation cités ci-dessus vont être détaillés ci-dessous. Nous avons choisi de les classer selon la substitution de la fonction amine.

### **I.C. La catalyse par les amines secondaires chirales**

Comme nous l'avons dit précédemment, l'organocatalyse a connu un essor considérable avec l'utilisation de la (*S*)-proline. Cela est principalement dû à plusieurs propriétés intéressantes<sup>14</sup>:

- sa grande abondance naturelle
- son faible coût
- sa faible toxicité
- la disponibilité des deux formes énantiomériques

Cet acide aminé cyclique s'est révélé très performant comme catalyseur dans les transformations énantiosélectives. De part sa nature, il possède une fonction amine secondaire ayant un  $\text{pK}_a$  élevé comparé aux autres acides aminés ce qui renforce la nucléophilie de l'azote et une fonction acide

<sup>13</sup> T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, 316, 582-585.

<sup>14</sup> B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590.

## Introduction

carboxylique qui joue le rôle d'un acide de Brønsted ou même de donneur de liaison hydrogène. Il est ainsi qualifié de catalyseur bifonctionnel, capable d'adopter des états de transition bien organisés de type Zymmermann-Traxler conduisant souvent à des réactions hautement énantiosélectives. Le schéma 7 représente l'état de transition proposé par *List* et *Houk*<sup>15</sup> qui met en évidence la coopération de la fonction amine et acide carboxylique dans la réaction d'aldolisation de *Hajos-Parrich-Eder-Sauer-Wiechert* présentée dans le schéma 3.

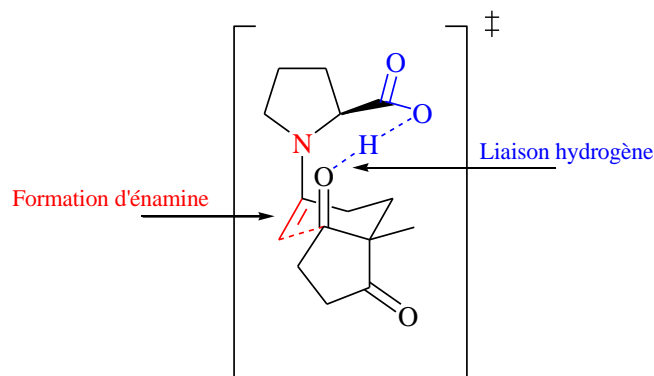


Schéma 7

Plusieurs dérivés de la proline ont été également synthétisés comme les dérivés de pyrrolidine sulfonamide (**I**)<sup>16</sup>, les éthers silylés du prolinol (**II**)<sup>17</sup> et les prolines greffées sur des supports polymériques de type polystyrène (**III**)<sup>18</sup> (Schéma 8).

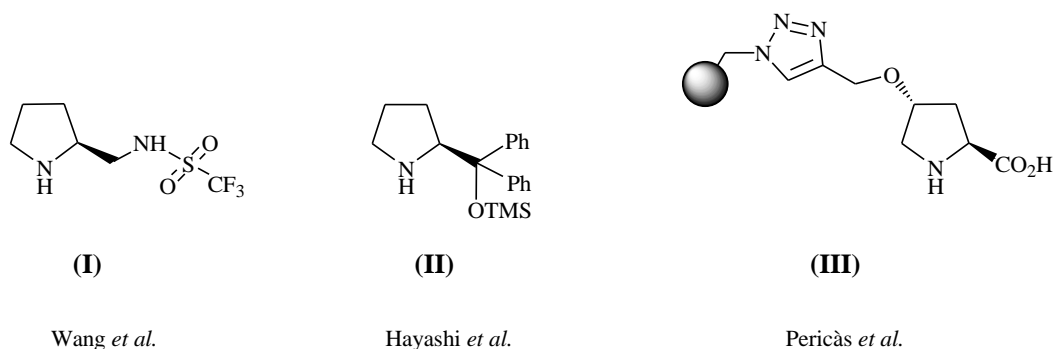


Schéma 8

Les catalyseurs de type (**I**) et (**II**) ont été développés comme substituts de la proline notamment pour effectuer des réactions d'addition sur les nitrooléfines que la proline ne peut pas catalyser.

<sup>15</sup> L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 125, 16-17.

<sup>16</sup> W. Wang, H. Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5077-5079.

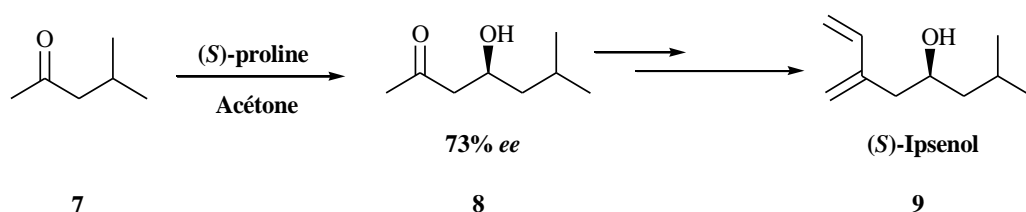
<sup>17</sup> a) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212-4215; b) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 248-264.

<sup>18</sup> D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4653-4655.

L'organocatalyseur (**III**) est greffé sur un support ce qui facilite l'étape de purification. Il peut être récupéré par une simple filtration et réutilisé de nouveau.

### **I.C.1. La réaction d'aldolisation**

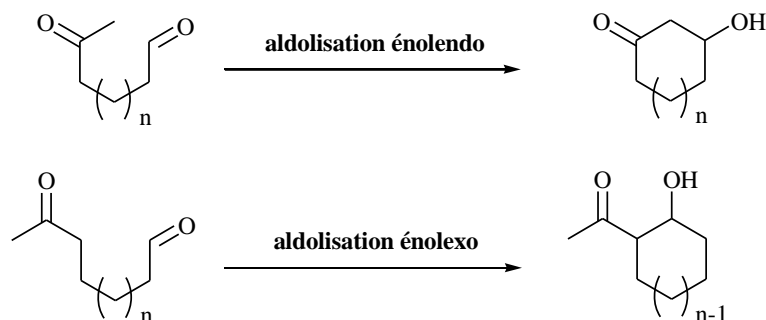
La réaction d'aldolisation énantiosélective constitue un outil puissant pour la formation de liaisons carbone-carbone en chimie et en biologie<sup>19</sup> permettant ainsi la production des intermédiaires chiraux essentiels pour la synthèse d'une grande variété de produits naturels complexes.<sup>20</sup> Par exemple la synthèse de la (*S*)-Ipsenol **9**, ingrédient principal d'une phéromone du coléoptère *Ips paraconfusus*<sup>21</sup>, débute par une réaction d'aldolisation intermoléculaire entre l'isovaléraldéhyde **7** et l'acétone en présence de 10-20 mol% de (*S*)-proline, conduisant au produit d'aldolisation **8** avec une bonne énantiosélectivité (73% ee).<sup>22</sup>



**Schéma 9**

#### ***I.C.1.a. La réaction d'aldolisation intramoléculaire***

La réaction d'aldolisation intramoléculaire permet d'obtenir des cycles à 5, 6 ou 7 chaînons. Elle existe sous la forme de deux versions : une version *énolendo* et une version *énolexo* (Schéma 10).<sup>9</sup>



**Schéma 10**

<sup>19</sup> G. Lelais, D. W. C. MacMillan, "History and perspective of chiral organic catalysts" in *New frontiers in asymmetric catalysis*, K. Mikami, M. Lautens, Eds., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2007**.

<sup>20</sup> M. Waser, "Asymmetric Organocatalysis in Natural Product Syntheses" -Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Vol. 96, A.D. Kinghorn, H. Falk, J. Kobayashi, Eds., Springer-Verlag, Wien, **2012**.

<sup>21</sup> K. Draillard, J. Lebreton, J. Villieras, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4281-4284.

<sup>22</sup> B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573-575.



## Introduction

Depuis la réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert et jusqu'en 2003, seules les réactions d'aldolisation intramoléculaire de type *6-énolendo* ont été reportées. Un exemple de ce type de cyclisation, rapporté par Agami et coll.<sup>23</sup>, est représenté ci-dessous :

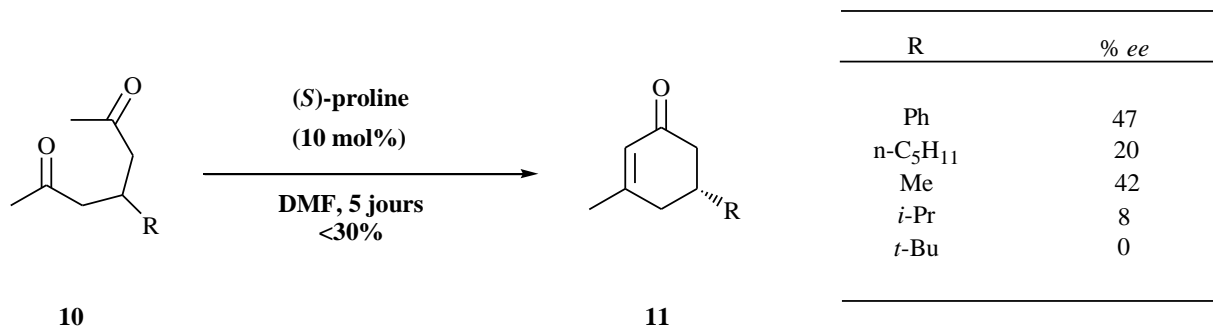


Schéma 11

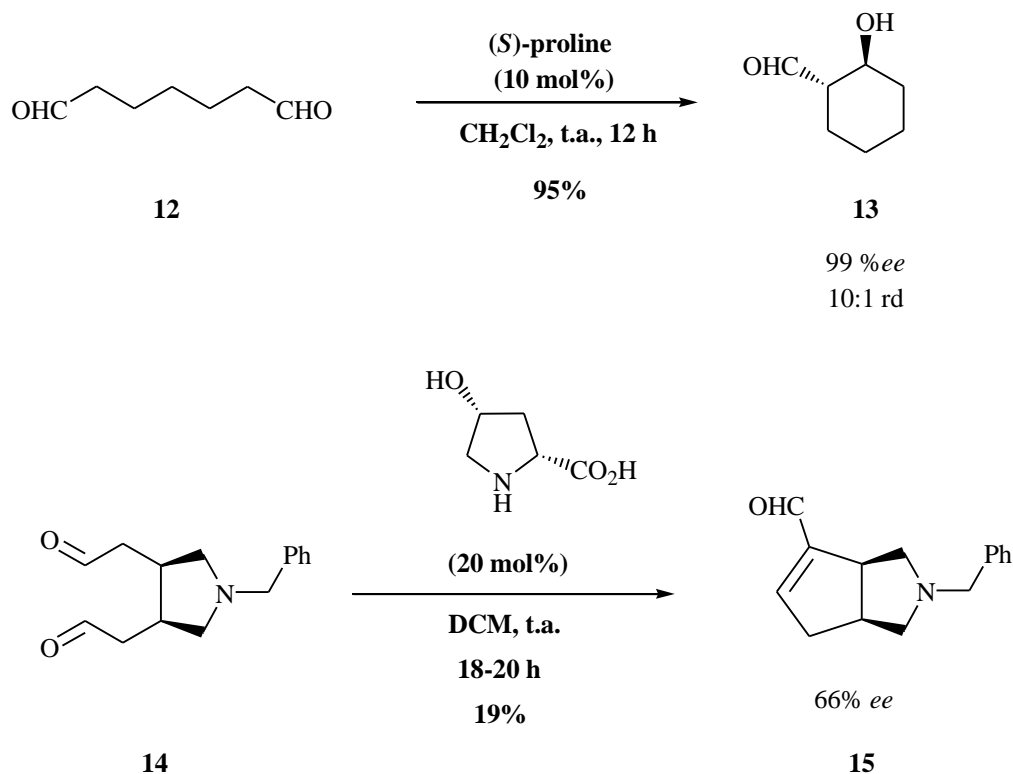
En présence de (*S*)-proline, la 2,6-heptadione **10** est convertie en ènone **11** énantiomériquement enrichie, résultant d'une réaction de déshydratation de l'adduit d'aldolisation. Les rendements et énantiosélectivités sont cependant modestes.

En 2003, la première cyclisation intramoléculaire de type *6-énolexo* a été publiée par List et coll.<sup>24</sup> En présence de (*S*)-proline, l'heptane-1,5-dialdéhyde **12** est converti en 2-hydroxycyclohexanecarboxaldéhyde **13** avec un très bon rendement de 95%. Cette réaction s'est révélée hautement énantiosélective et diastéréosélective avec une préférence pour l'adduit *anti*. En 2005, l'équipe d'Afonso<sup>25</sup> a utilisé la 4-hydroxyproline pour catalyser la réaction d'aldolisation de type *énolexo* du dérivé *méso* **14**, conduisant ainsi à l'aldéhyde **15** avec une bonne énantiosélectivité (Schéma 12).

<sup>23</sup> a) C. Agami, H. Sevestre, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1385-1386; b) C. Agami, N. Platzer, H. Sevestre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 2, 358-360.

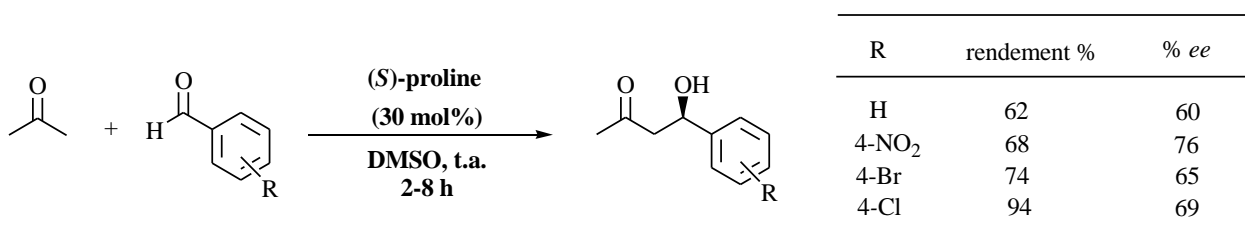
<sup>24</sup> C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 2785-2788.

<sup>25</sup> V. B. Kurteva, C. A. M. Afonso, *Tetrahedron* **2005**, 61, 267-273.



### I.C.1.b. La réaction d'aldolisation intermoléculaire

La première version d'aldolisation intermoléculaire catalysée par la (*S*)-proline a été décrite par List et *coll.*<sup>1,26</sup> où l'acétone réagit avec plusieurs aldéhydes aromatiques.



**Schéma 13**

Le mécanisme de la réaction de formation des adduits a été expliqué en se basant sur le mode d'activation par énamine. L'énamine formée entre l'acétone et la (*S*)-proline peut ensuite réagir avec l'aldéhyde *via* un état de transition de type Zimmerman-Traxler chélaté (**I**) ce qui explique les bons excès énantiomériques des adduits (Schéma 14).

<sup>26</sup> B. List, *Synlett* **2001**, 1675-1686.

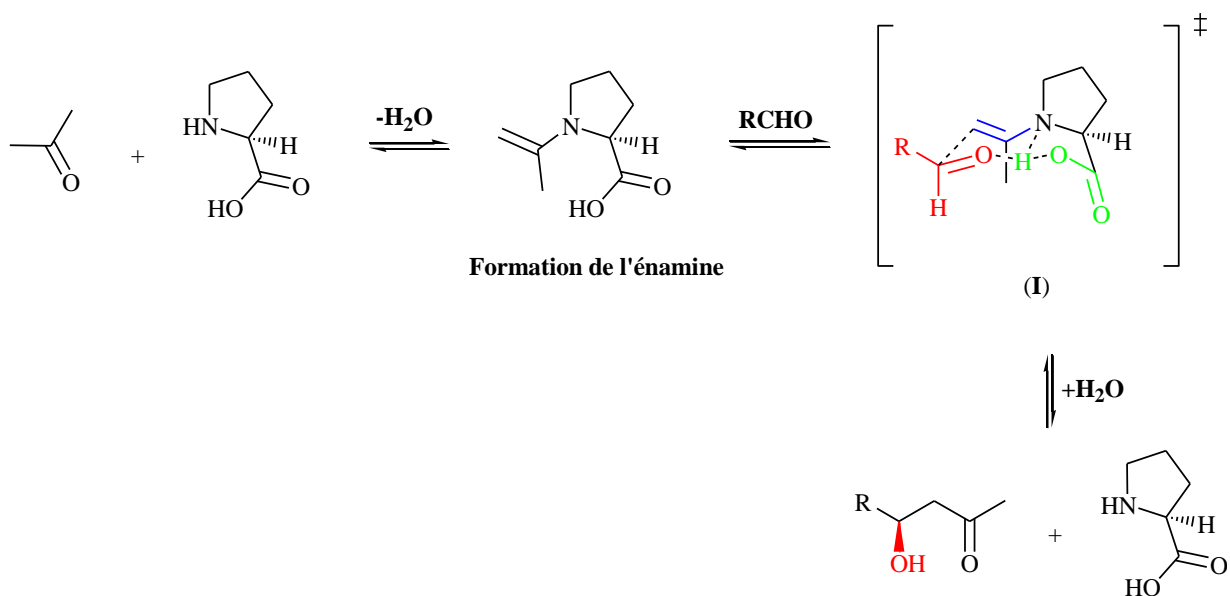


Schéma 14

Cependant ces derniers peuvent être nettement améliorés lorsque la même réaction est catalysée par le bis-prolinamide **16**<sup>27</sup>, possédant un axe de symétrie C<sub>2</sub> (Schéma 15).

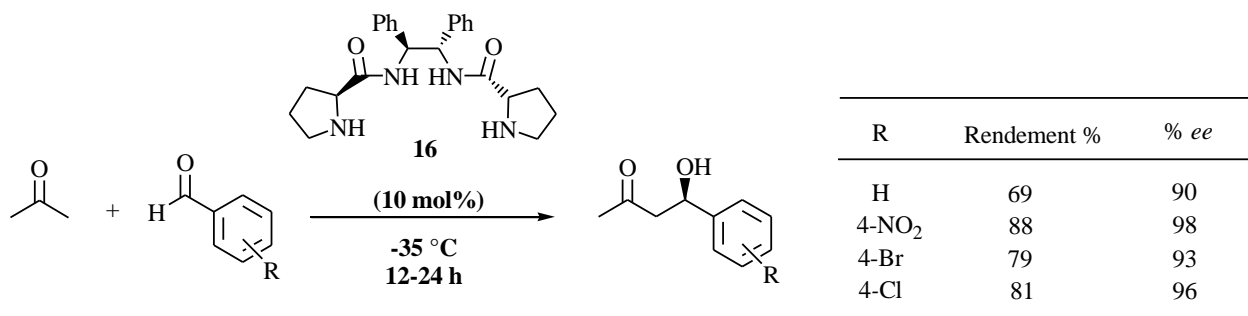


Schéma 15

Le remplacement du groupement amide par un thioamide permet d'obtenir des organocatalyseurs exceptionnellement puissants pour la réaction d'aldolisation asymétrique. En utilisant l'eau comme solvant, Li et coll.<sup>28</sup> ont démontré que le thioprolinamide **17** était capable de catalyser la réaction d'aldolisation de l'acétone avec différents aldéhydes en présence d'une très faible quantité de catalyseur (0.1-0.2 mol%). Cependant l'ajout de 2 mol% d'acide benzoïque comme co-catalyseur permet d'améliorer les rendements et les excès énantiomériques.

<sup>27</sup> S. Samanta, J. Liu, R. Dodda, C.-G. Zhao, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5321-5323.

<sup>28</sup> B. Wang, X.-w. Liu, L.-y. Liu, W.-x. Chang, J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5951-5954.

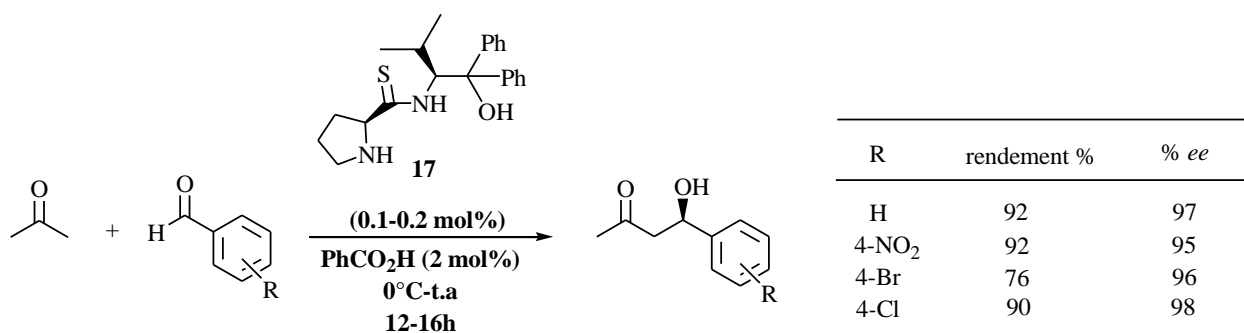


Schéma 16

L'explication donnée par les auteurs concernant la meilleure réactivité de ces organocatalyseurs bifonctionnels de type thioprolinamide comparé à leurs analogues oxygénés, repose sur le fait que le proton du groupement thioamide est plus acide que celui du groupement amide. Ce postulat a été confirmé par une étude théorique<sup>29</sup> sur les pK<sub>a</sub> de différents dérivés de thioprolinamide et prolinamide dans le DMSO (Tableau 1).

Composé	pKa théorique dans le DMSO							
	R=	H	Me	Et	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	CF <sub>3</sub>	Ph
		25.6	27.6	28.6	29.4	30.1	13.6	23.5
		19.0	20.6	20.4	21.3	22.5	9.6	16.7

Tableau 1

Par conséquent, la présence d'un proton plus acide (pK<sub>a</sub> faible) permet de générer une liaison hydrogène plus forte augmentant ainsi l'électrophilie du groupement carbonyle de l'aldéhyde, ce qui a un fort impact sur la réactivité et l'énantiosélectivité.<sup>30</sup>

Jusqu'à présent, les réactions d'aldolisation présentées ci-dessus conduisaient à la formation d'un seul centre asymétrique. En revanche, en présence de cétones autre que l'acétone, la réaction d'aldolisation permet de créer 2 centres stéréogènes contigus. Dans ce cas, deux diastéréoisomères, *syn* et *anti*, peuvent être isolés (Schéma 17).

<sup>29</sup> X.-Y. Huang, H.-J. Wang, J. Shi, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *114*, 1068-1081.

<sup>30</sup> D. Gryko, M. Chromiński, D. J. Pielacińska, *Prolinethioamides versus Prolinamides in Organocatalyzed Aldol Reactions—A Comparative Study. Symmetry* **2011**, *3*, 265-282.

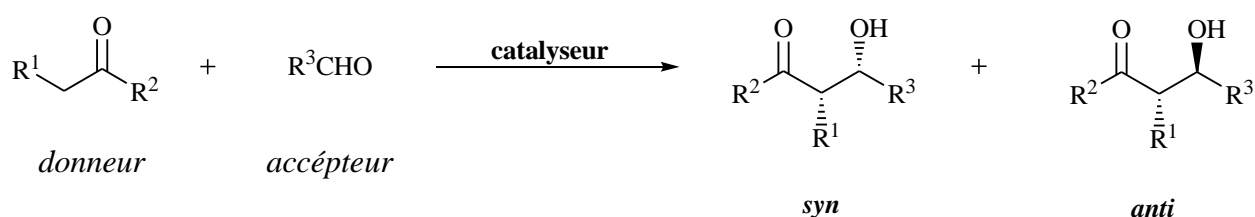


Schéma 17

Les composés carbonylés donneurs (espèces qui forment l'énamine) sont typiquement des cétones alors que les accepteurs (entités électrophiles) sont généralement des aldéhydes.

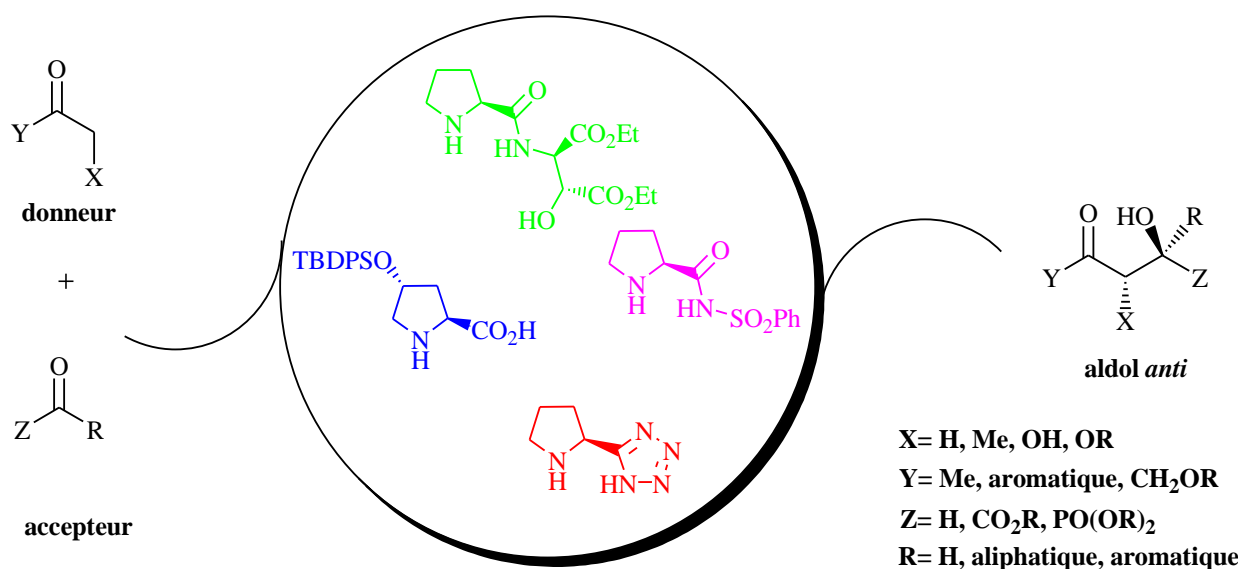


Schéma 18

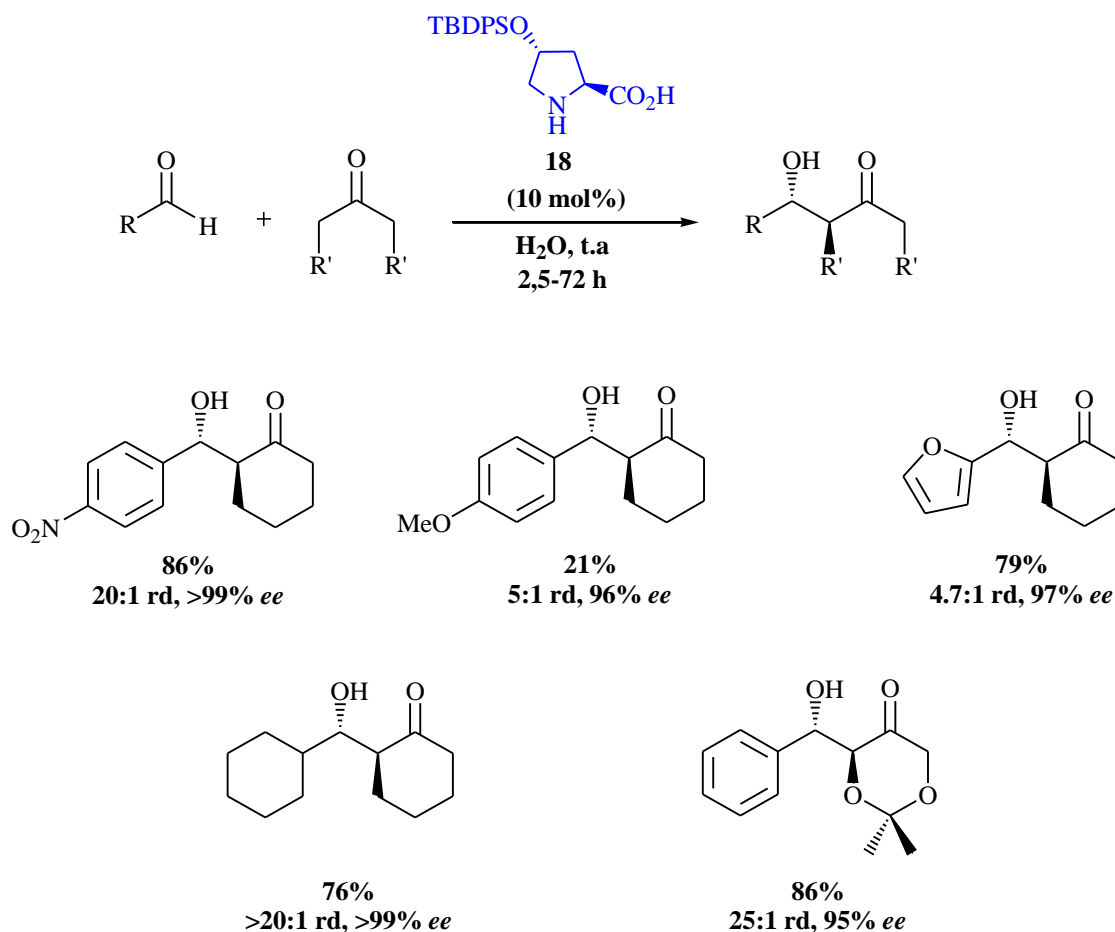
Une grande diversité d'accepteurs, aldéhydes aromatiques substitués pauvres ou riches en électrons, et de donneurs, cétones cycliques ou acycliques, a été utilisée lors des réactions d'aldolisation catalysées par la proline ou ses dérivés.<sup>31</sup> Généralement, cette réaction s'avère être très régio-, énantio- et diastéréosélective avec la formation prédominante des diols 1,2 *anti*. Cette diastéréosélectivité est surtout élevée lorsque des cétones cycliques (e.g. cyclohexanone, tétrahydro-4H-thiopyran-4-one) sont impliquées dans la réaction. Elle peut être inversée dans le cas où les organocatalyseurs possèdent une fonction amine primaire ; les adduits *syn* sont isolés

<sup>31</sup> P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, "Enamine Catalysis" in *Asymmetric organocatalysis-Topics in Current Chemistry*, Vol. 291, B. List, Eds., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2010**.

## Introduction

avec des bonnes énantiosélectivités (>99% *ee*) et diastérisélectivités (*syn:anti* allant jusqu'à 12:1).<sup>32</sup>

Le dérivé *trans*-4-silyloxy proline **18** développé par Hayashi et *al.*<sup>33</sup> constitue un exemple intéressant d'organocatalyseur pour la réaction d'aldolisation intermoléculaire dans l'eau.



### Schéma 19

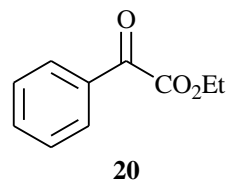
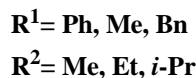
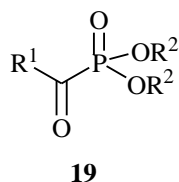
Il est important de mentionner que les réactions d'aldolisation intermoléculaire mettant en jeu une cétone comme accepteur sont rares. Ces réactions sont toutefois possibles avec des cétones très réactives comme le cétophosphonate **19**<sup>34</sup> et le phénylglyoxylate **20**.<sup>35</sup>

<sup>32</sup> a) S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, J.-P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3074-3075; b) S. S. V. Ramasastry, K. Albertshofer, N. Utsumi, C. F. Barbas, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1621-1624.

<sup>33</sup> Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 958-961.

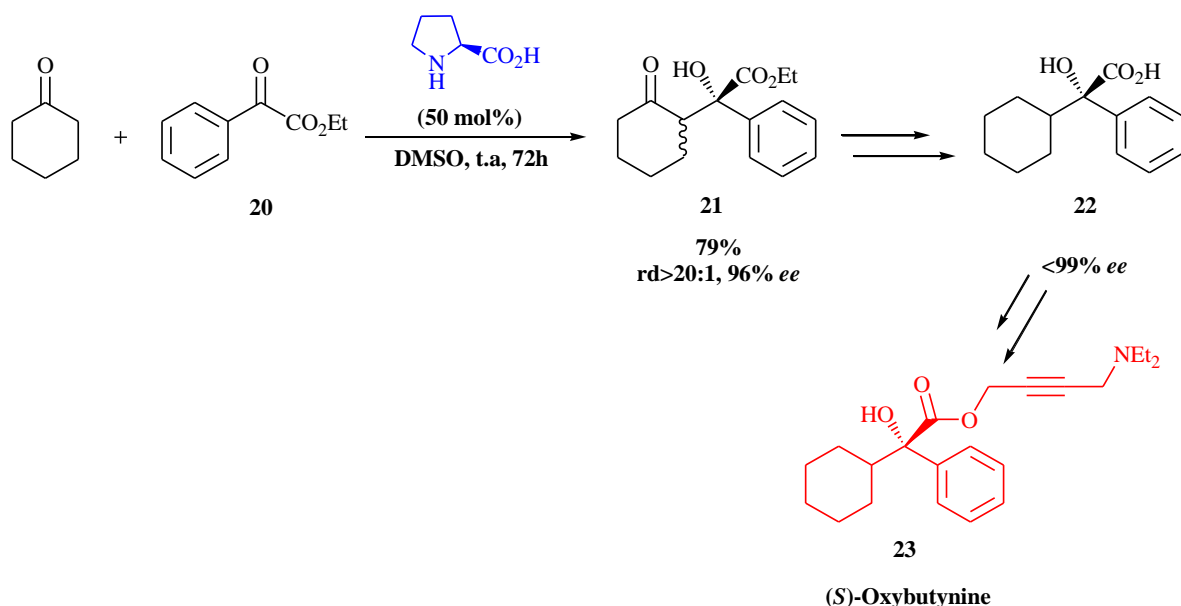
<sup>34</sup> S. Samanta, C.-G. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7442-7443.

<sup>35</sup> O. Tokuda, T. Kano, W.-G. Gao, T. Ikemoto, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5103-5105.



**Schéma 20**

Le phénylglyoxylate **20** réagit avec la cyclohexanone en présence de 50 mol% de (*S*)-proline pour fournir l' $\alpha$ -hydroxyester **21**, qui après transformation donne l' $\alpha$ -hydroxyacide **22**, intermédiaire important pour la synthèse de la (*S*)-oxybutynine **23**, médicament utilisé pour le traitement de l'incontinence urinaire.<sup>36</sup>



**Schéma 21**

L'utilisation d'aldéhydes en tant que donneurs n'est pas très répandue. En effet, outre la plus faible réactivité des énamines issues des aldéhydes comparées à celles dérivées des cétones, l'utilisation des deux aldéhydes requiert une différenciation de ces deniers en tant que donneur nucléophile et accepteur électrophile. En 2002, MacMillan a contourné le problème en utilisant 2 équivalents de propionaldéhyde en présence de (*S*)-proline. La réaction d'auto-aldolisation conduit aux  $\beta$ -hydroxyaldéhydes *anti* avec une excellente énantiosélectivité.<sup>37</sup> Ce groupe a également démontré qu'une certaine flexibilité au niveau de la structure des aldéhydes donneurs pouvait être tolérée. C'est le premier exemple d'aldolisation intermoléculaire croisée entre deux aldéhydes.

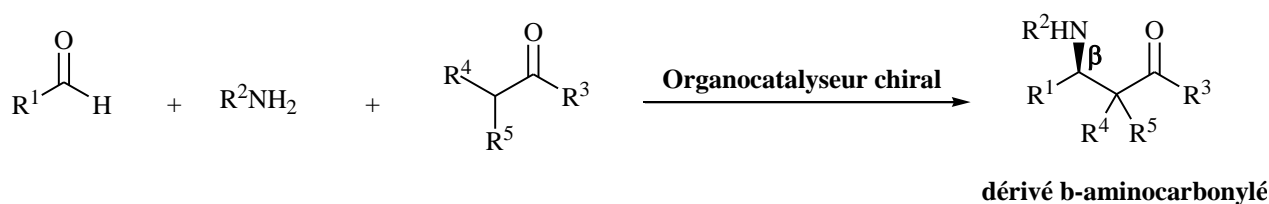
<sup>36</sup> C. H. Senanayake, K. Fang, P. Grover, R. P. Bakale, C. P. Vandenbossche, S. A. Wald, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 819-822.

<sup>37</sup> A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6798-6799.

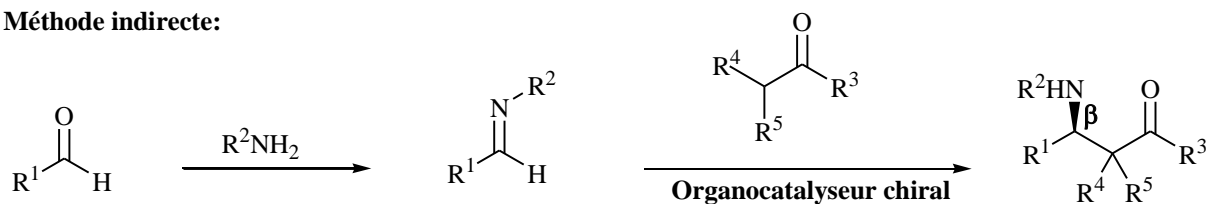
### I.C.2. La réaction de Mannich

La réaction de Mannich est souvent utilisée pour la formation des molécules contenant une fonction azotée. De nombreuses études sur le développement de cette réaction dans sa version asymétrique ont été menées.<sup>38,39</sup> Cette réaction met en jeu un aldéhyde, une cétone et une amine qui réagissent d'une manière directe pour former un composé  $\beta$ -aminocarbonylé. La méthode indirecte repose sur la pré-formation de l'imine (formée par la réaction entre l'aldéhyde et l'amine) qui ensuite réagira avec une cétone (Schéma 22).

**Méthode directe (synthèse monotopie à 3 composants):**



**Méthode indirecte:**



**Schéma 22**

La première réaction de Mannich directe organocatalysée a été reportée par List *et al.*<sup>11</sup> Dans cette réaction, l'acétone, la *p*-anisidine et différents aldéhydes réagissent en présence de la (*S*)-proline pour fournir les bases de Mannich correspondantes (Schéma 23).

<sup>38</sup> X.-H. Cai, H. Guo, B. Xie, *Eur. J. Chem.* **2012**, 3, 258-266.

<sup>39</sup> A. Berkessel, H. Groger, D. MacMillan "Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis", WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**.



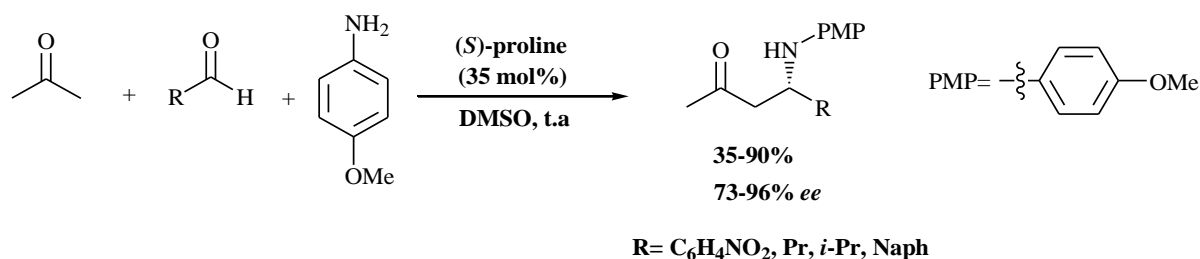


Schéma 23

Les réactions de Mannich conduisent généralement aux adduits de configuration *syn* avec une diastéréo- et énantiosélectivité élevées en présence de la proline ou de ses dérivés.<sup>40</sup> La diastéréosélectivité *syn* obtenue est inverse à celle observée avec ces mêmes catalyseurs lors des réactions d'aldolisation. Hayashi *et al.*<sup>41</sup> ont démontré que le dérivé *trans*-4-silyloxy proline **18** était un catalyseur plus performant que la proline pour la réaction de Mannich avec des aldéhydes riches en électrons (e.g. *p*-anisaldéhyde, vératraldéhyde, etc...). Alors que la proline se révèle pratiquement inactive, seulement 5 mol% de **18** (dans le DMSO et à -20 °C) sont nécessaires pour obtenir des rendements entre 48 et 63% avec des excellentes énantiosélectivités (93-98% *ee*).

La synthèse des 1,2-azidoamines a été effectuée *via* une réaction de Mannich en employant le dérivé (S)-(-)-5-(2-pyrrolidinyl)-1H-tétrazole **24**. Cette réaction conduit à la formation de deux centres asymétriques avec une stéréosélectivité relative *syn* (Schéma 24).<sup>42</sup>

<sup>40</sup> A. Córdova, S.-i. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866-1867.

<sup>41</sup> Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, T. Sumiya, T. Urushima, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1435-1439.

<sup>42</sup> N. S. Chowdari, M. Ahmad, K. Albertshofer, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2839-2842.

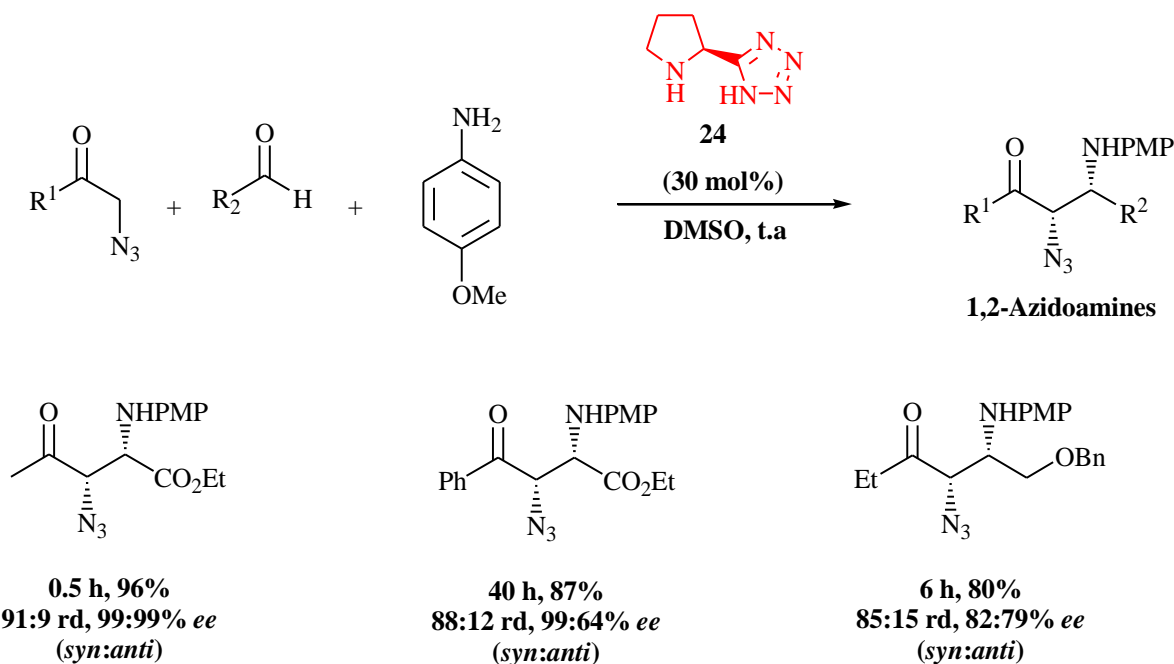


Schéma 24

La diastériorélectivité *syn* obtenue avec la proline ou ses dérivés est inverse à celle observée avec ces mêmes catalyseurs lors des réactions d'aldolisation (voir Schéma 18 et 19).

Des nouveaux catalyseurs ont été synthétisés afin d'obtenir les adduits de configuration relative inverse *anti* (nommé couramment réaction anti-Mannich).<sup>43</sup> Ainsi le catalyseur **25** possédant un groupement encombrant en alpha de l'azote tel un groupement méthyle, est capable de catalyser une réaction de Mannich indirecte entre différents aldéhydes et l' $\alpha$ -imine du glyoxylate d'éthyle protégée **26**<sup>44</sup>, pour donner les  $\alpha$ -aminoesters correspondants avec une excellente énantiosélectivité et une haute diastériorélectivité *anti* (Schéma 25).

Selon les auteurs, la diastériorélectivité *anti* serait principalement due à la présence du groupement méthyle en position 5 du catalyseur. Le schéma suivant permet de rationaliser les résultats selon le type de catalyseur utilisé. Alors que la formation de l'énamine *S-trans* est favorisée en présence de la (*S*)-proline afin d'éviter toutes interactions stériques avec le groupement acide carboxylique, elle serait défavorisée en présence du catalyseur **25**. En effet, les

<sup>43</sup> a) R. Martín-Rapún, X. Fan, S. Sayalero, M. Bahramnejad, F. Cuevas, M. A. Pericàs, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8780-8783; b) H. Zhang, S. Mitsumori, N. Utsumi, M. Imari, N. Garcia-Delgado, M. Mifsud, K. Albertshofer, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 875-886 ; c) L. Cheng, X. Wu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1018-1020 ; d) H. Zhang, M. Mifsud, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9630-9631 ; e) T. Kano, Y. Hato, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8467-8469 ; f) A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7749-7752.

<sup>44</sup> S. Mitsumori, H. Zhang, P. Ha-Yeon Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040-1041.

## Introduction

interactions stériques de l'énamine *S-trans* avec le groupement méthyle en position 5 du catalyseur permettrait l'isomérisation de cette dernière en énamine *S-cis*. Le groupement acide carboxylique sur la position 3 permettrait de contrôler, quant à lui, la sélectivité d'attaque faciale de l'énamine durant l'état de transition.

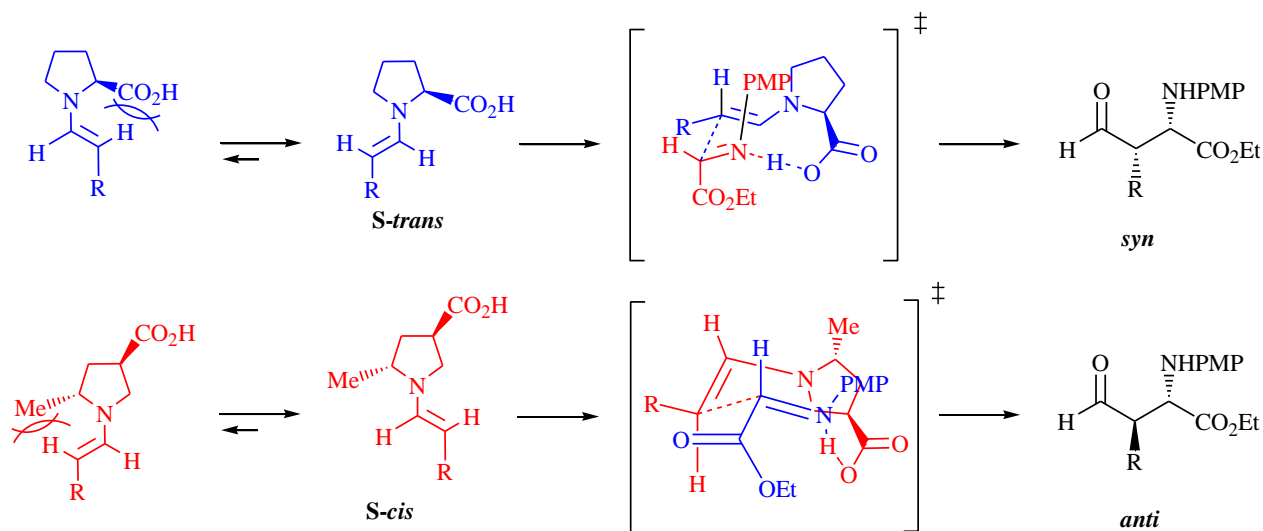
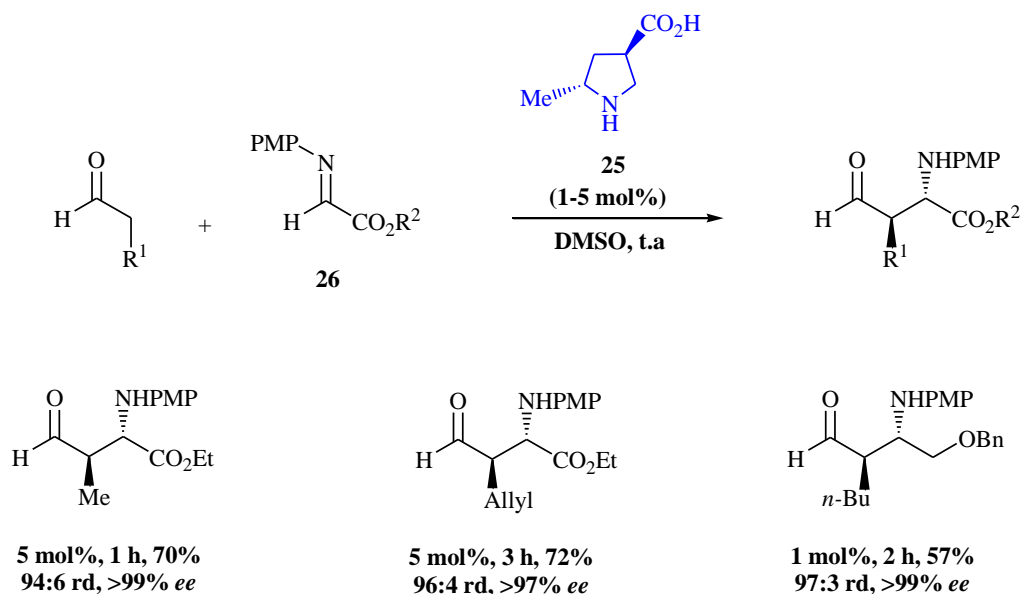


Schéma 25

Cette sélectivité *anti* a été également observée par l'équipe de Rouden en 2008.<sup>45</sup> Les réactions de Mannich entre les α-imines de glyoxylate d'éthyle et différents aldéhydes sont catalysées par la pyrrolidine substituée, en position 3, par un groupement trifluorométhanesulfonamide (Schéma

<sup>45</sup> M. Pouliquen, J. Blanchet, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1029-1032.

26). Les réactions se sont révélées efficaces, avec des rendements élevés, et très stéréosélectives avec des excès énantiomériques supérieurs à 98% . De plus, la synthèse du catalyseur ne requiert que deux étapes à partir de la 3-aminopyrrolidine commerciale.

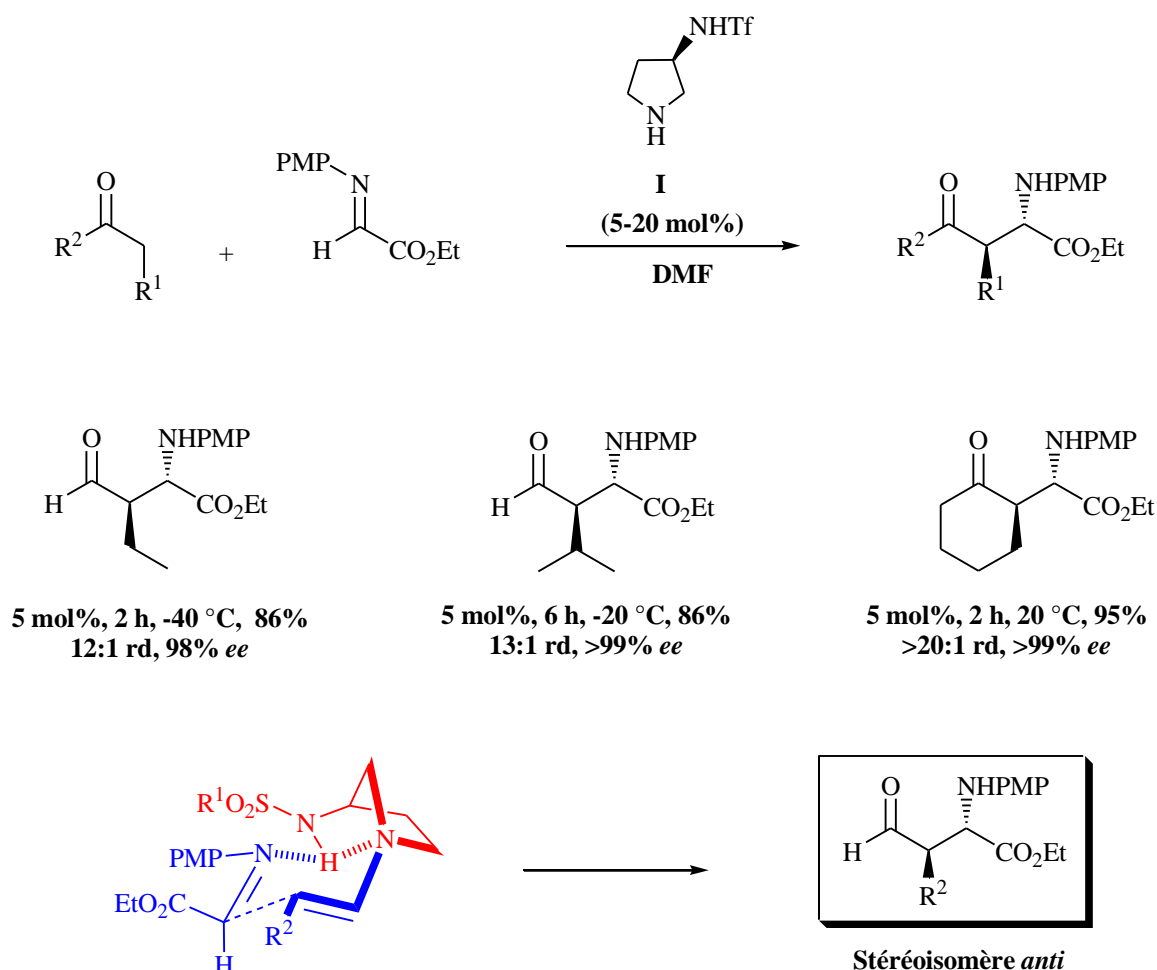


Schéma 26

Les auteurs ont montré que la sélectivité de la réaction est principalement due à l'acidité élevée du proton sulfonamide car le remplacement du groupement trifluorométhanesulfonyle par des groupements méthanesulfonyle ou 4-nitrobenzènesulfonyle conduit à une forte diminution de l'énantiosélectivité de la réaction. Afin d'expliquer la sélectivité *anti* de la réaction, les auteurs proposent un état de transition chélaté de type norbornane dans lequel l'hydrogène serait impliqué dans 3 liaisons hydrogènes.

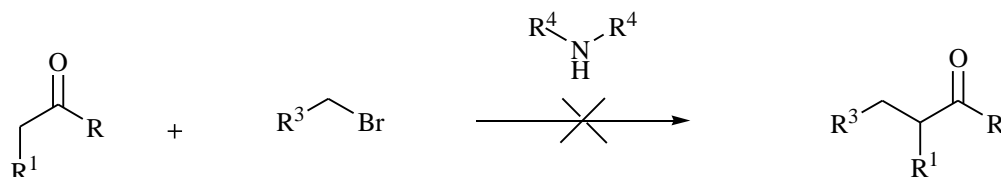
### I.C.3. La réaction d' $\alpha$ -allylation et d' $\alpha$ -arylation

La réaction d'allylation est l'une des réactions d'alkylation les plus intéressantes en chimie organique.<sup>46</sup> Une fois installée, cette double liaison peut être fonctionnalisée ou modifiée par des réactions telles que les réactions d'époxydation<sup>47</sup>, d'hydrogénation<sup>48</sup> ou de métathèse.<sup>49</sup>

<sup>46</sup> M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7774-7854.

**I.C.3.a. La réaction d' $\alpha$ -allylation et d' $\alpha$ -arylation d'aldéhydes**

Cette réaction se révèle toutefois infructueuse en présence d'organocatalyseurs de type pyrrolidine ou proline *via* le principe d'activation par énamine. En effet, seuls les produits de *N*-alkylation des catalyseurs sont observés.<sup>50</sup>

**Schéma 27**

Basé sur des études de DFT, le groupe de MacMillan a proposé l'imidazolidinone chirale **27**, comme un catalyseur susceptible de réaliser cette transformation *via* un mécanisme d'activation SOMO.<sup>13</sup>

Ainsi, l' $\alpha$ -allylation énantiosélective de différents aldéhydes a été effectuée par l'allyltriméthylsilane en présence de 20 mol% de **27** pour conduire aux produits désirés avec de bons rendements et une excellente énantiosélectivité (Tableau 2).

<sup>47</sup> M. Colladon, A. Scarso, P. Sgarbossa, R. A. Michelin, G. Strukul, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14006-14007.

<sup>48</sup> X. Cui, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3272-3296.

<sup>49</sup> Y. A. Lin, B. G. Davis, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 1219-1228.

<sup>50</sup> I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1952-1956.

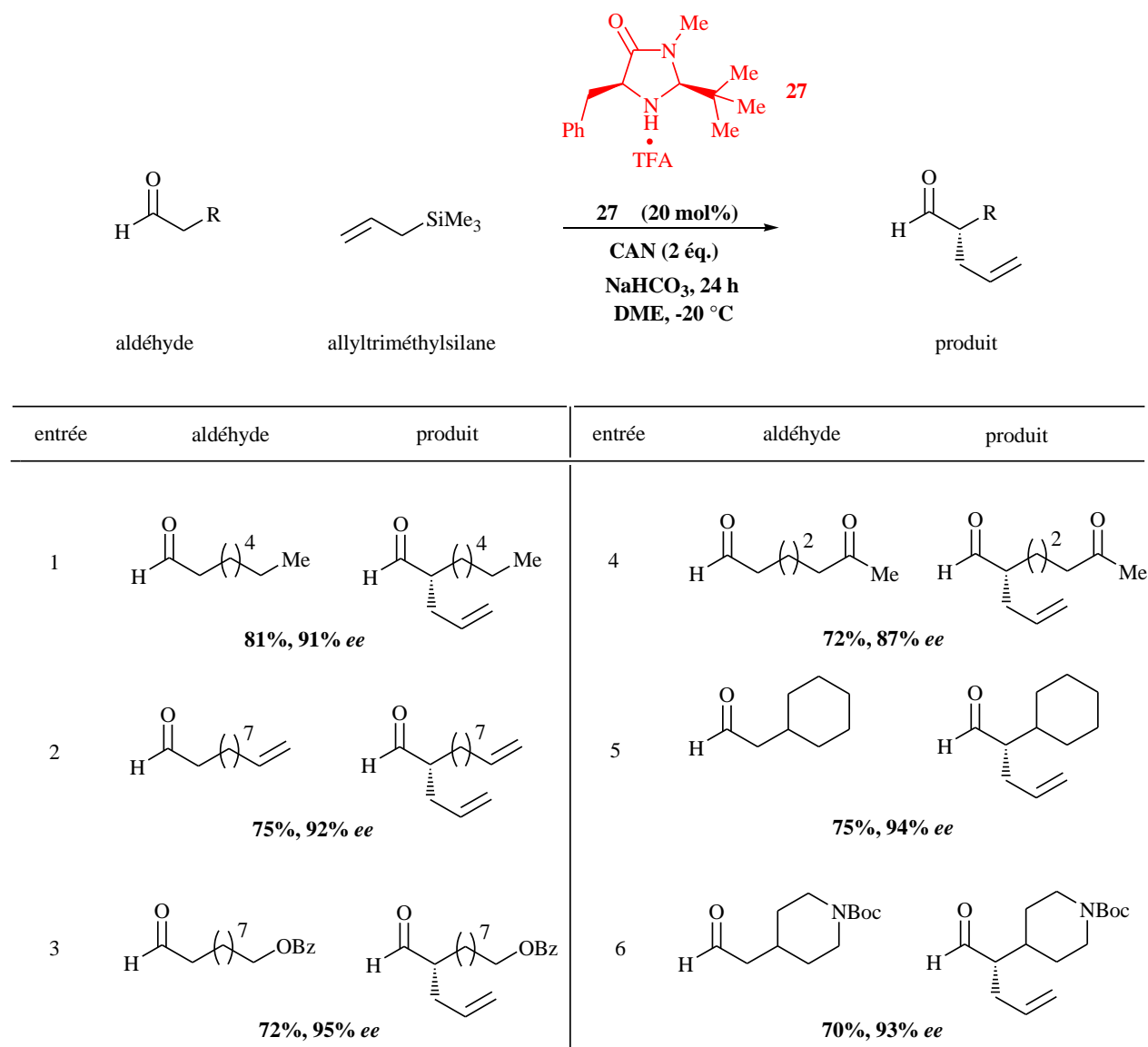


Tableau 2

Cette stratégie a pu être étendue avec succès aux réactions d' $\alpha$ -arylation.<sup>13</sup> En utilisant les mêmes conditions réactionnelles, l'octanal **28** réagit avec le pyrrole protégé sous forme de *N*-tert-butyl carbamate **29** pour conduire au produit **30** avec un bon excès énantiomérique (Schéma 28).

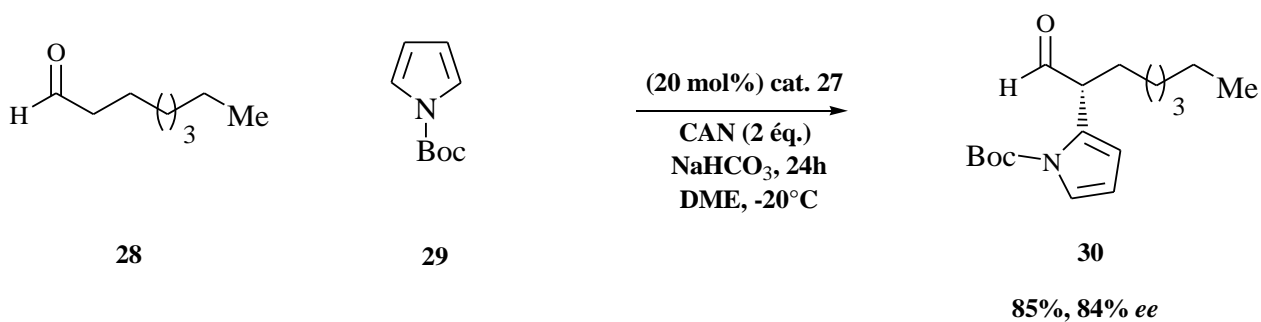


Schéma 28

Il faut mentionner que des solvants autres que le 1,2-diméthoxyéthane (DME) peuvent être utilisés (e.g. tétrahydrofurane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , acétate d'éthyle) et que l'introduction de 1 à 5 équivalents d'eau sont nécessaires afin d'obtenir une efficacité catalytique optimale.

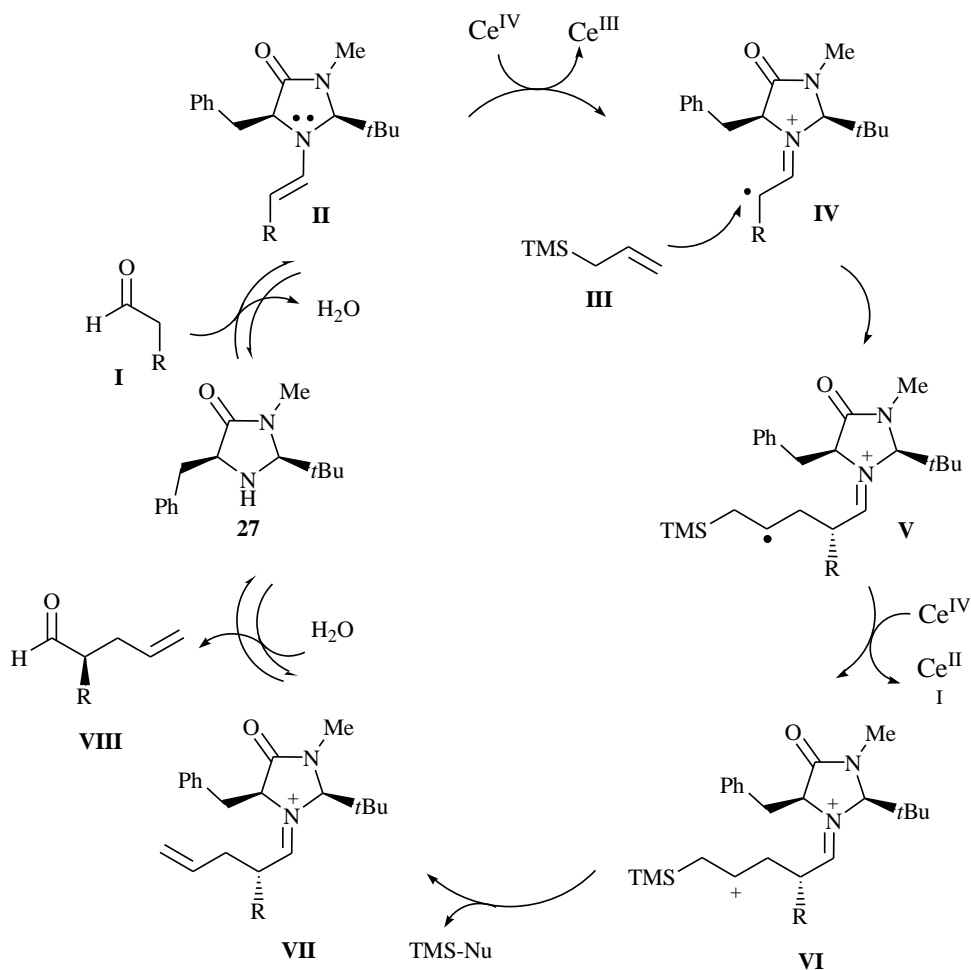


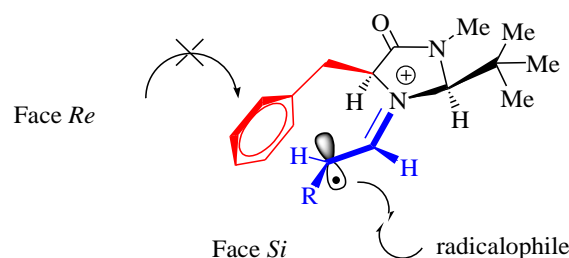
Schéma 29

Le mécanisme complexe de cette activation SOMO a été étudié en détail par le même groupe.<sup>51</sup> Grâce à des données spectroscopiques et cinétiques, les auteurs ont réussi à élucider le rôle de chaque réactif impliqué dans la réaction et par conséquent à proposer un cycle catalytique (Schéma 29) pour la réaction d'α-allylation d'aldéhydes. La réaction de l'aldéhyde **I** avec l'imidazolidinone **27** fournit l'énamine **II** de configuration *E* via un intermédiaire iminium. L'énamine *E* est formée préférentiellement afin d'éviter les interactions stériques avec le groupement *tert*-butyle. Ensuite, le cérium (+IV), provenant du CAN, oxyde l'énamine **II** pour donner le radical cation **IV**. Cette étape s'avère délicate car le CAN doit sélectivement oxyder l'énamine **II** et non pas l'aldéhyde **I** ou l'organocatalyseur **27**. Cette oxydation sélective est possible lorsque le potentiel d'ionisation (PI) de l'énamine est inférieur au PI de l'aldéhyde et du

<sup>51</sup> J. J. Devery, J. C. Conrad, D. W. C. MacMillan, R. A. Flowers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6106-6110.

catalyseur **27**. Cette étape représente l'étape limitante du cycle catalytique. La réaction entre l'allylsilane **III** et **IV** fournit l'intermédiaire **V**, qui à son tour sera oxydé par un second équivalent de Ce(+IV) aboutissant au cation **VI**. Cet intermédiaire a été récemment mis en évidence par une étude de spectroscopie de masse *via* la méthode d'ionisation par électrospray en mode positif.<sup>52</sup> Une réaction de  $\beta$ -élimination du cation triméthylsilyle par un nucléophile présent dans la solution (e.g. H<sub>2</sub>O, ion nitrate, etc...) conduit à l'iminium **VII**, qui sera hydrolysé par une molécule d'eau pour conduire à l'aldéhyde  $\alpha$ -allylé. Cette réaction d'hydrolyse permettra également de régénérer le catalyseur **27** et libère un proton qui doit être neutralisé par une base (NaHCO<sub>3</sub>) pour empêcher la protonation de l'azote du catalyseur qui le désactiverait. Idéalement, le cycle catalytique SOMO nécessite une molécule d'H<sub>2</sub>O générée lors de la formation de **II** et est consommée lors de l'hydrolyse de **VII**. Cependant, le CAN étant oxophile, il est possible que l'eau générée au début du cycle catalytique soit coordonnée au métal empêchant ainsi l'hydrolyse de l'iminium **VII**. En optimisant la quantité d'eau ajoutée au milieu réactionnel, soit deux équivalents d'H<sub>2</sub>O par cycle catalytique, le temps de réaction est considérablement réduit de 24h à 8h. L'ajout d'un grand excès d'eau a par contre un effet négatif sur la formation de l'énamine **II**, car l'équilibre sera fortement déplacé vers la formation de **I** et **27** et ainsi une diminution de la vitesse de réaction sera observée.

La structure du catalyseur **27** influe directement sur la géométrie de l'énamine **II** et donc sur le contrôle de la sélectivité de ces réactions.



**Schéma 30**

Comme le schéma 30 le montre, la formation hautement énantiosélective de la liaison est principalement due à la présence des groupements en position 2 et 5 du catalyseur. En effet, la présence du groupement *tert*-butyle en position 2 du cycle conduit à la formation sélective de l'énamine de configuration *E* dans laquelle les interactions stériques sont minimisées. Le groupement benzyle en position 5, quant à lui, permet une discrimination faciale de l'attaque radicalaire par encombrement de la face *Re*.

<sup>52</sup> R. Beel, S. Kobialka, M. L. Schmidt, M. Engeser, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3293-3295.



L'activation SOMO pour la fonctionalisation des aldéhydes en alpha ne se limite pas aux réactions d'allylation, mais peut être appliquée avec succès dans les réactions d' $\alpha$ -vinylation<sup>53</sup>, d' $\alpha$ -chloration<sup>54</sup> et d' $\alpha$ -nitroalkylation.<sup>55</sup>

### I.C.3.b. La réaction d' $\alpha$ -allylation et d' $\alpha$ -arylation de cétones

Les réactions d' $\alpha$ -allylation par activation SOMO ont été étendues aux cétones en utilisant une nouvelle génération d'organocatalyseur à base d'imidazolidinone. Le schéma 31 représente un exemple de réaction entre la cyclohexanone et l'allylsilane en utilisant les organocatalyseurs **32**, **33** et **34** qui conduit à la formation énantiosélective de la 2-allylcyclohexanone **31**.<sup>56</sup>

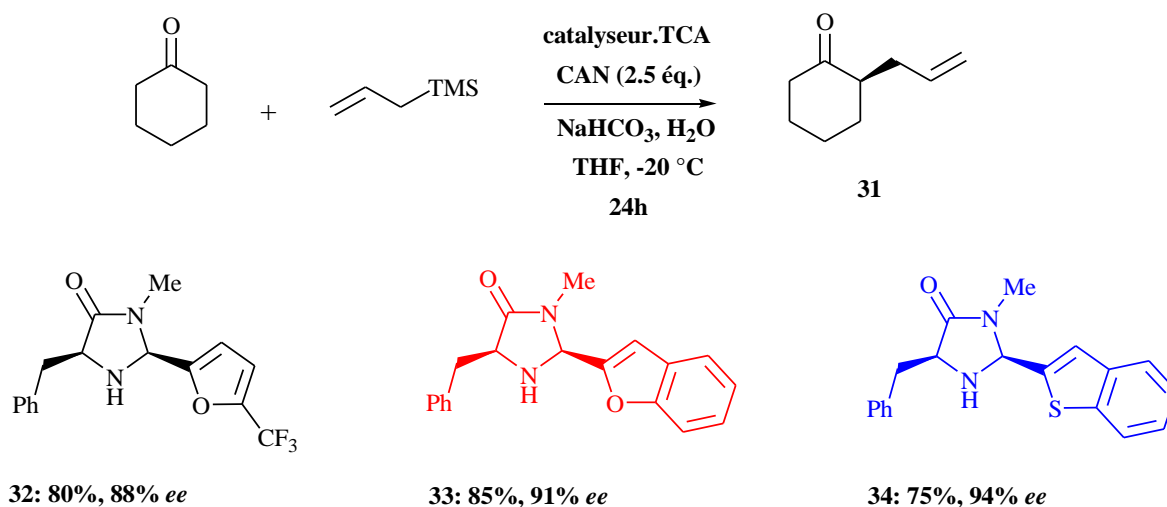


Schéma 31

Ces réactions tolèrent des allylsilanes enrichis ou appauvris en électrons, des cétones à quatre, cinq ou six chaînons ainsi que des cétones  $\beta$  et  $\gamma$  substituées et comportant un hétéroatome (e.g. azote, oxygène). Cependant, il faut mentionner que deux équivalents de cétone sont utilisés pour un équivalent d'allylsilane. Des réactions d' $\alpha$ -homobenzylation peuvent être initiées par l'organocatalyseur **34** en présence de styrène **35** alors que le dérivé silylé **36** permet de catalyser des réactions d' $\alpha$ -énolisation. Les schémas ci-dessous représentent un exemple de ces deux types de réactions.

<sup>53</sup> H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 398-399.

<sup>54</sup> a) M. Amatore, T. D. Beeson, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5121-5124; b) M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108-4109.

<sup>55</sup> J. E. Wilson, A. D. Casarez, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11332-11334.

<sup>56</sup> A. Mastracchio, A. A. Warkentin, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20648-20651.

Réaction d' $\alpha$ -homobenzylation

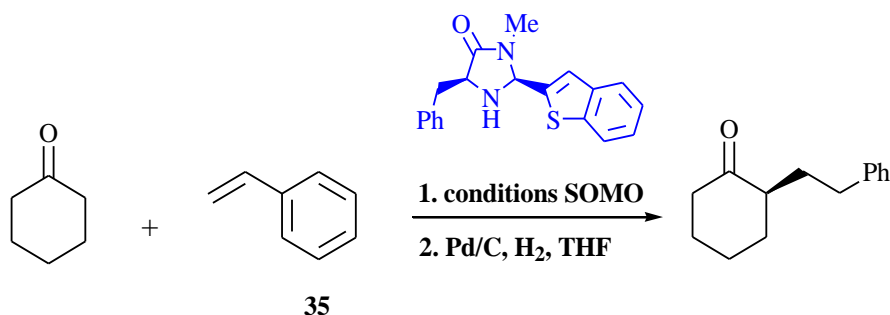


Schéma 32

Réaction d' $\alpha$ -énolation

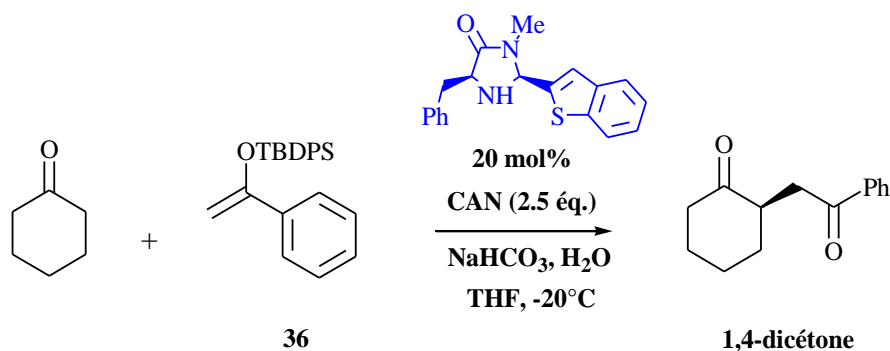


Schéma 33

**I.C.4. La réaction d' $\alpha$ -alkylation**

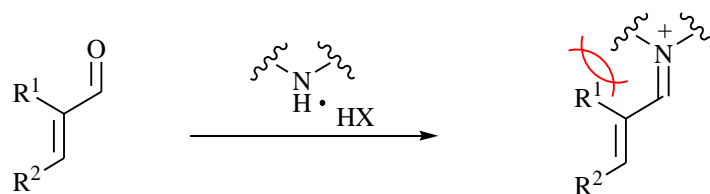
En 2008, Nicewicz et MacMillan associe l'organocatalyse à la catalyse photorédox afin de réaliser des réactions d' $\alpha$ -alkylation énantiosélective d'aldéhydes.<sup>57</sup> Cette approche met en jeu la catalyse selon une activation par énamine. Cette entité réagit avec un radical alkyle appauvri en électrons, issus de composés carbonylés  $\alpha$ -bromés tels que le bromomalonate de diéthyle, la bromoacétophénone, etc... générant un radical  $\alpha$ -aminé qui peut être oxydé par un complexe de ruthénium ( $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ ) en présence d'une source de photon (lampe fluorescente à usage domestique). Comparée à l'activation SOMO mentionnée précédemment dans laquelle une quantité stoechiométrique d'oxydant (CAN) était nécessaire, cette double catalyse ne requiert qu'une quantité catalytique d'oxydant limitant la formation de produits secondaires.<sup>58</sup>

<sup>57</sup> D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, 322, 77-80.

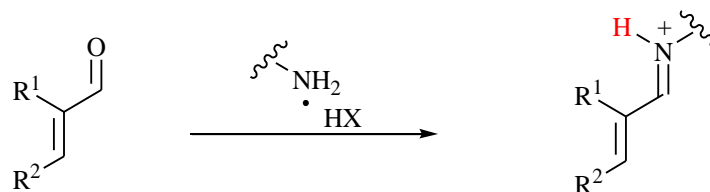
<sup>58</sup> P. Renaud, P. Leong, *Science* **2008**, 322, 55-56.

### I.D. La catalyse par les amines primaires chirales

L'organocatalyse par les amines primaires est souvent complémentaire à celle des amines secondaires et a permis d'étendre le champ d'application de l'activation *via* un iminium.<sup>59</sup> Même si le principe d'activation entre une amine secondaire et primaire est identique (activation *via* un iminium et/ou une énamine), l'utilisation d'une amine primaire en organocatalyse peut présenter certains avantages. En effet, le degré de substitution de l'azote étant plus faible pour les amines primaires que secondaires, la formation de l'intermédiaire catalytique actif peut être facilitée (Schéma 34). Ainsi, même si des dérivés de la proline catalysent des réactions d'addition de type Michael<sup>60</sup>, l'utilisation de catalyseurs possédant une fonction amine primaire s'avèrent souvent plus efficaces pour l'activation de cétones ou aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés et  $\alpha$ -substitués. De plus, la présence d'un hydrogène peut en même temps contrôler la formation de l'énamine et la stéréosélectivité de la réaction.<sup>61</sup>



Catalyse par amine secondaire



Catalyse par amine primaire

Schéma 34

<sup>59</sup> John B. Brazier, Nicholas C.O. Tomkinson, "Secondary and Primary Amine Catalysts for Iminium Catalysis" in *Asymmetric organocatalysis-Topics in Current Chemistry*, Vol. 291, B. List, Eds., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2010**.

<sup>60</sup> M.-Y. Han, Y. Zhang, H.-Z. Wang, W.-K. An, B.-C. Ma, Y. Zhang, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2635-2640.

<sup>61</sup> L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 1807-1821.

### I.D.1. La réaction de Michael

La réaction de Michael, nommé d'après le nom du chimiste Arthur Michael, met en jeu un nucléophile qui s'additionne sur une double liaison conjuguée (composé  $\alpha,\beta$ -insaturé).<sup>62</sup> La particularité de cette réaction réside dans le fait qu'elle peut être catalysée soit par activation de l'espèce nucléophile *via* une catalyse de type énamine soit par activation de l'accepteur de Michael (espèce électrophile) *via* une catalyse de type iminium.<sup>9</sup>

#### I.D.1.a. La réaction de Michael par une activation de type énamine du nucléophile

McCooey et Cannon<sup>63</sup> ont testé une série d'organocatalyseurs de type alcaloïde dérivé de la Cinchona et ont trouvé que le 9-*epi*-DHQDA **37**, en présence d'acide benzoïque comme co-catalyseur, était capable de réaliser l'addition d'aldéhydes  $\alpha$  et  $\alpha,\alpha$ -disubstitués sur le nitrostyrène **38** pour fournir les adduits de Michael avec des excellents rendements et énantiosélectivités.

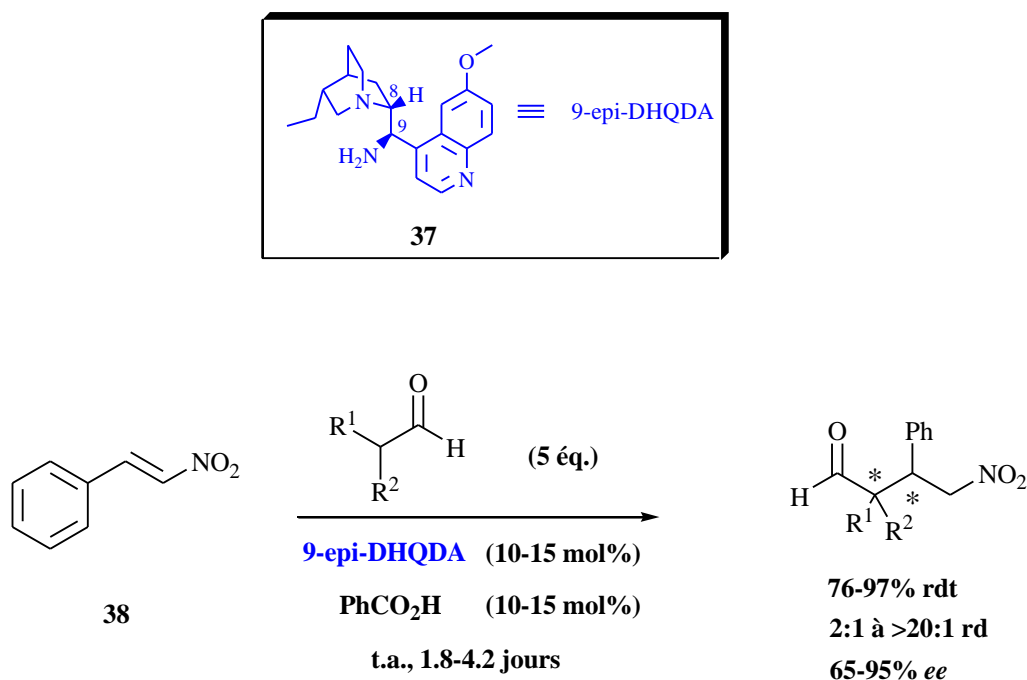


Schéma 35

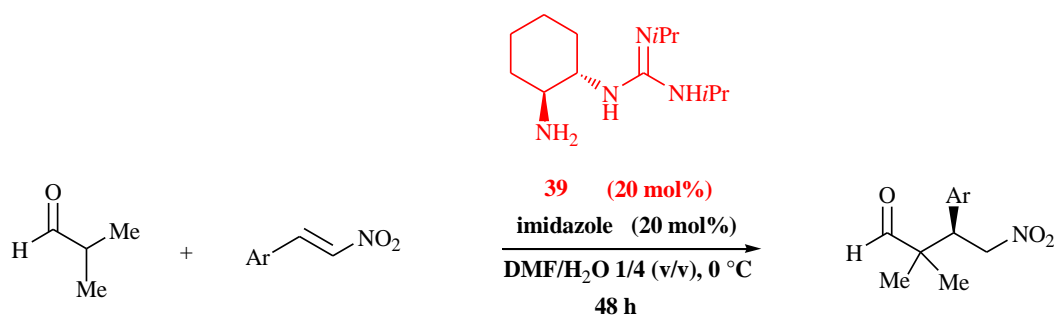
Selon les auteurs, les énantio- et diastéréosélectivités (*syn*) observées durant cette réaction sont dues à la formation d'une énamine de configuration (*E*) et à la formation d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre l'azote tertiaire protoné du noyau quinuclidine et un oxygène du groupement nitro du nitrostyrène **38**.

<sup>62</sup> Pour des revues, voir: a) B. D. Mather, K. Viswanathan, K. M. Miller, T. E. Long, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 487-531; b) Y. Zhang, W. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 42-53.

<sup>63</sup> S. H. McCooey, S. J. Cannon, *Org. Lett.* **2007**, 9, 599-602.

## Introduction

Récemment, un organocatalyseur type amine primaire-guanidine **39** s'est montré performant dans la réaction d'addition de l'isobutyraldéhyde sur une série de *trans*- $\beta$ -nitroalcènes en présence d'un additif.<sup>64</sup> Parmi les différents additifs testés, comme la triéthylamine, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) et le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), l'imidazole s'est révélé le plus efficace. La présence d'un co-catalyseur acide, comme l'acide benzoïque, inhibe la réaction.



entrée	Ar	rendement %	% ee
1	Ph	90	80
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	75
3	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70	65
4	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85	80
5	3-Pyridinyl	91	80
6	2-Furanyl	95	70

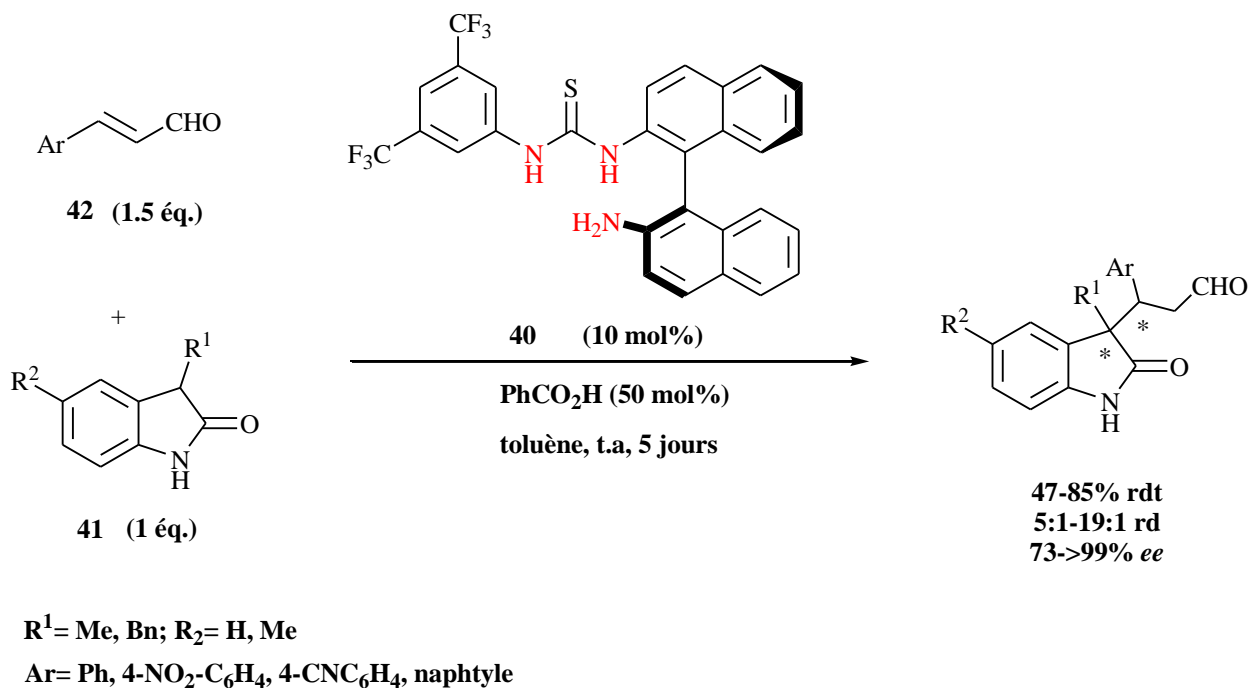
**Tableau 3**

Dans tous les cas, les adduits de Michael isolés possèdent un centre stéréogène de configuration (*R*). En réalisant des calculs DFT, les auteurs ont trouvé que, dans l'état de transition, la partie guanidine du catalyseur ne participait pas à la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire avec le groupement nitro du *trans*- $\beta$ -nitroalcène, car dans ce cas, l'adduit de Michael formé aurait dû avoir une configuration (*S*), inverse à celle observée expérimentalement. L'état de transition proposé suppose des liaisons hydrogène intermoléculaires entre le groupement nitro et les molécules d'eau du solvant.

<sup>64</sup> A. Avila, R. Chinchilla, B. Fiser, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 462-467.

**I.D.1.b. La réaction de Michael par une activation de type iminium de l'accepteur**

Melchiorre et *coll.* ont rapporté, pour la première fois, un catalyseur bi-fonctionnel **40** combinant les fonctions amine primaire et thiourée qui catalyse l'addition conjuguée asymétrique des dérivés d'oxindoles **41** sur des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés **42** via une activation de type iminium.<sup>65</sup>



**Schéma 36**

La haute diastéréosélectivité obtenue dans les produits d'addition rend ce catalyseur particulièrement intéressant comparé aux dérivés de la (*S*)-proline qui, dans cette réaction, conduit aux adduits désirés avec une bonne énantiosélectivité mais sans contrôle de la diastéréosélectivité.<sup>62</sup> Les auteurs ont montré que le remplacement de la fonction amine primaire par une amine tertiaire (–N(Me)<sub>2</sub>) conduit à la perte complète de l'activité catalytique de **40** démontrant ainsi une activation de type iminium. Le groupement thiourée, quant à lui, activerait l'oxindole en stabilisant sa forme énoil par liaison hydrogène permettant ainsi de contrôler la stéréosélectivité de la réaction.

<sup>65</sup> P. Galzerano, G. Bencivenni, F. Pesciaioli, A. Mazzanti, B. Giannichi, L. Sambri, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 7846-7849.

## Introduction

Un exemple de réaction d'addition conjuguée asymétrique intramoléculaire a été décrit par un groupe chinois en 2013 en utilisant la (1*R*, 2*R*)- diphényléthylènediamine ((*R,R*)-DPEN) **43** accompagné d'un co-catalyseur acide, la *N*-Boc-*L*-proline **44**.<sup>66</sup>

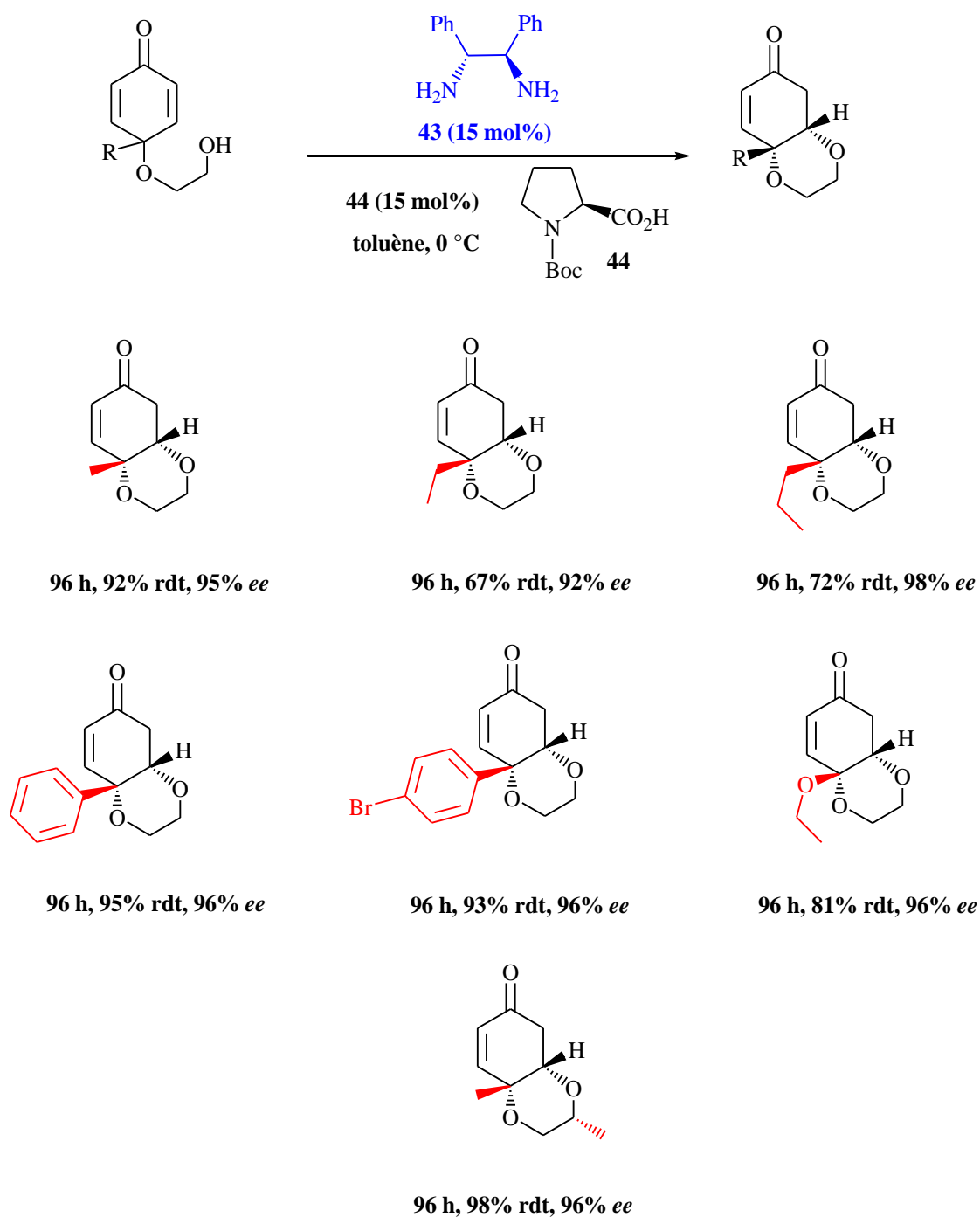


Schéma 37

<sup>66</sup> W. Wu, X. Li, H. Huang, X. Yuan, J. Lu, K. Zhu, J. Ye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1743-1747.

Comme le schéma 37 le montre, la réaction d'oxa-Michael réalisée *via* une activation iminium tolère des groupements alkyles, alkoxy et des aromatiques substitués par des groupements donneurs et électroattracteurs sur la position 4 de la cyclohexadiènone, conduisant aux produits bicycliques avec une excellente énantiosélectivité >92% *ee*.

### **I.D.2. Les réactions de cycloaddition**

Les réactions de cycloaddition sont des réactions dans lesquelles deux ou plusieurs systèmes  $\pi$  se combinent pour former une molécule cyclique stable, au cours de laquelle des liaisons de type sigma sont formées. Un mécanisme concerté nécessite un état de transition simple et sans intermédiaire. Les deux principales réactions de cycloaddition dont le mécanisme concerté implique un composant contenant 4 électrons  $\pi$  et un autre de 2 électrons  $\pi$  sont les réactions de Diels-Alder et les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.<sup>67</sup>

#### ***I.D.2.a. La réaction de Diels-Alder***

La réaction de Diels-Alder est une réaction mettant en jeu un diène, en général enrichi en électrons, et un diénophile, espèce appauvrie en électron. L'acroléine est souvent choisie comme diénophile de choix pour ce type de réaction. Les premières réactions de Diels-Alder énantiosélectives organocatalysées ont été rapportées par le groupe de MacMillan. Les catalyseurs utilisés sont des dérivés de la (*S*)-phénylalanine, possédant une fonction amine secondaire, pour activer les énals<sup>3</sup> et les ènonnes.<sup>68</sup> Par contre, lorsque l'acroléine est  $\alpha$ -substituée, les activations de type iminium catalysées par les amines secondaires se révèlent difficiles pour des raisons d'encombrement stérique. Les amines primaires présentent donc une alternative intéressante pour activer ces diénophiles. Ainsi, en 2005, Ishihara et *al.*<sup>69</sup> ont trouvé que la triamine **45** pouvait catalyser la réaction entre le 2,3-diméthylbutadiène **46** et des diénophiles de type acroléine  $\alpha$ -substituée **47** en présence d'un co-catalyseur acide (HX) (Tableau 4).

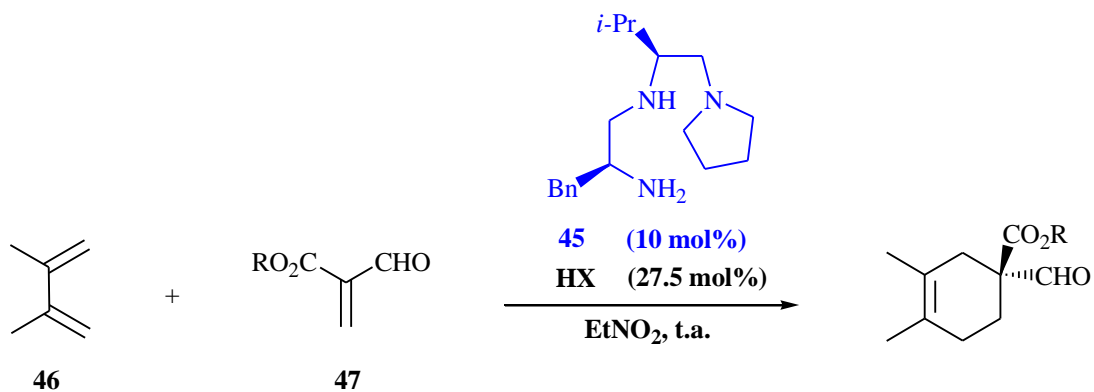
---

<sup>67</sup> K. M. Lokanatha Rai, "Heterocycles via Oxime Cycloadditions" in *Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions I- Topics in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 12, A. Hassner, Eds., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2008**

<sup>68</sup> A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460.

<sup>69</sup> K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10504-10505.



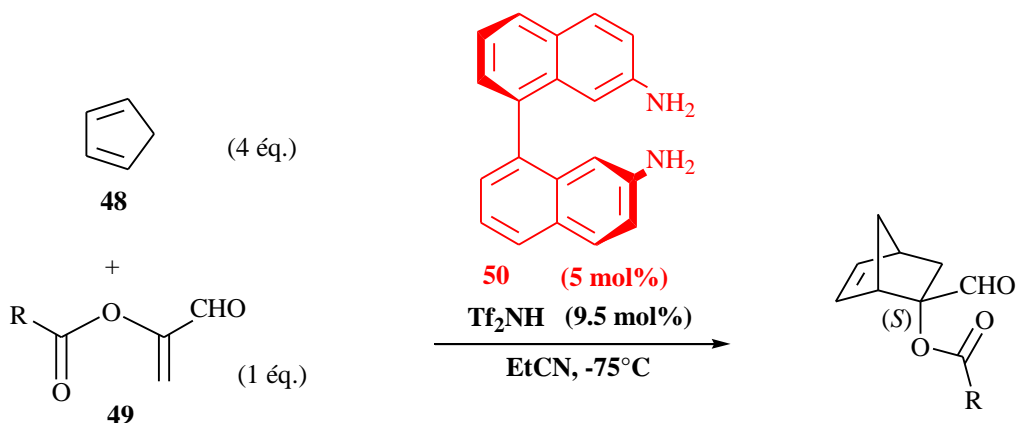


entrée	R	HX	temps (h)	rendement %	% <i>ee</i>
1	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>3</sub> H	8	>99	90
2	Ph	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>3</sub> H	16	97	87
3	Ph	TsOH	15	60	78
4	Me	2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	24	56	83

**Tableau 4**

Les adduits *endo* sont obtenus avec de bons rendements et une bonne énantiosélectivité. Les adduits *exo* sont isolés par réaction entre le cyclopentadiène **48** et les acroléines  $\alpha$ -oxyacylées **49** en présence de la 1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine **50** associée à un co-catalyseur acide, le trifluorométhanesulfonimide ( $\text{Tf}_2\text{NH}$ ).<sup>70</sup>

<sup>70</sup> A. Sakakura, K. Suzuki, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2457-2465.



entrée	R	temps (h)	rendement %	exo/endo	% ee
1	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	28	48	93:7	94
2	cyclohexyl	24	80	94:6	86
3	<i>p</i> -TIPSOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	76	93:7	94

Tableau 5

Un mécanisme de la réaction a été proposé en considérant l' $\alpha$ -[*p*-(triisopropylsilyloxy)benzoyl]acroléine (entrée 3, Tableau 5) comme modèle (Schéma 38).

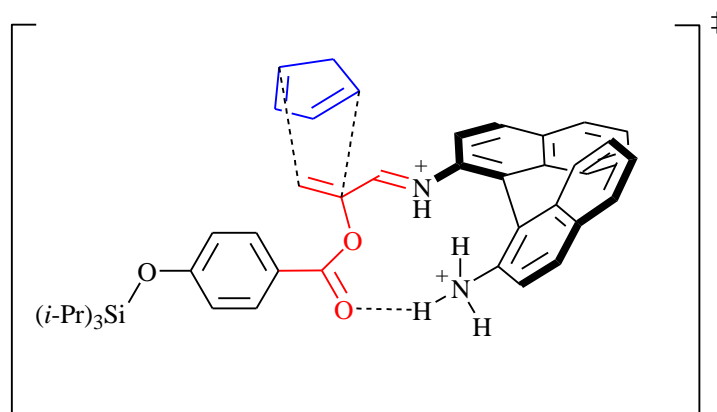


Schéma 38

Dans cet état de transition, une des fonctions amine de **50** forme l'aldimine avec l'acroléine (activée par  $\text{Tf}_2\text{NH}$ ) alors que l'autre amine, par réaction acido-basique, forme un sel d'ammonium. Cette entité active le carbonyle du groupement acyloxy par une liaison hydrogène intramoléculaire. L'approche du cyclopentadiène se fait sur la face *Si* du diénophile, face la moins encombrée conduisant à l'adduit de Diels-Alder *exo*.

### 1.D.2.b. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire mettent en jeu un dipôle 1,3 et un dipolarophile, très souvent un alcène. L'exemple le plus significatif de réaction d'addition 1,3-dipolaire organocatalysée est celui rapporté par Chen et *al.*<sup>71</sup> Une structure dérivée de la quinine, la 9-amino-9-déoxyépiquinine **51**, est un organocatalyseur potentiel pour la cycloaddition d'énones cycliques **52** avec les imines d'azométhine **53**.

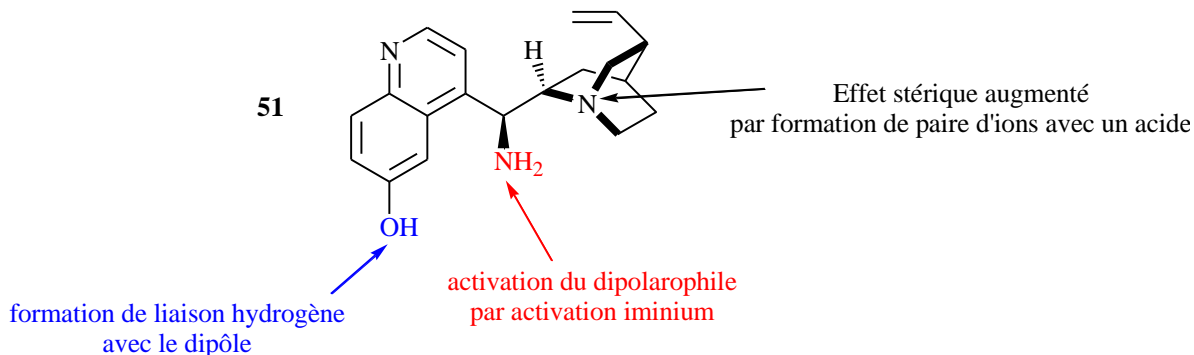


Schéma 39

Les composés hétérocycliques chiraux à 5 chaînons sont obtenus avec une très bonne énantiosélectivité en présence de 20 mol% de l'acide 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonique (TIPBA) et de tamis moléculaire 4Å. L'eau générée lors de la formation de l'iminium est ainsi piégée ce qui favorise la réaction et ne perturbe pas la formation éventuelle d'une liaison hydrogène avec le dipôle, responsable de l'énantiosélectivité de la réaction.

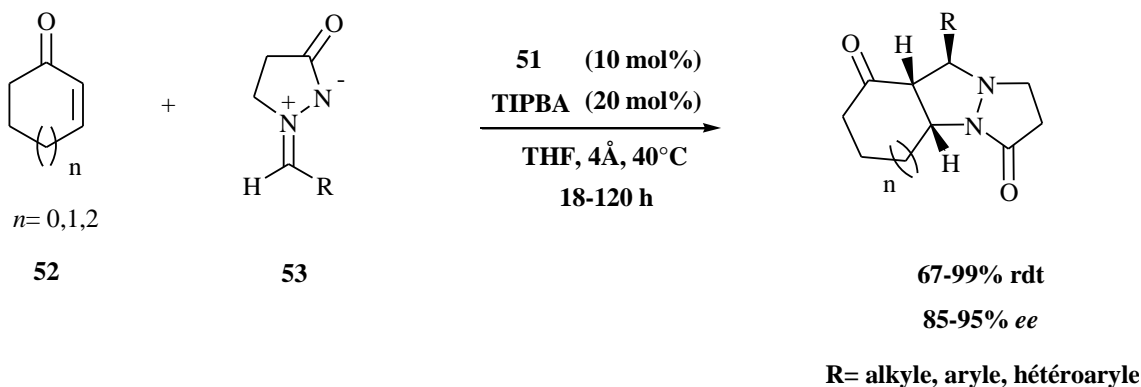


Schéma 40

Il faut mentionner que les imines d'azométhine possédant des groupements électrodonneurs (i.e. R= *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) sont les plus réactives et les réactions de cycloaddition seront possibles avec juste 2 mol% de **51**. Pour expliquer la stéréosélectivité obtenue, les auteurs ont proposé un état de transition où l'iminium formé entre l'énone **52** et l'organocatalyseur **51** adopte une configuration

<sup>71</sup> W. Chen, W. Du, Y.-Z. Duan, Y. Wu, S.-Y. Yang, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7667-7670.

*trans* avec établissement d'une liaison hydrogène entre le groupement hydroxyle de **51** et le groupement carbonyle de **53**. Suite à une gêne stérique introduite par la formation de paires d'ions entre le TIPBA et l'amine tertiaire du noyau quinuclidine, une cycloaddition se produit exclusivement sur la face *Re* avec une diastéréosélectivité *endo*. Le schéma 41 montre cet état de transition concerté en prenant un modèle spécifique comme exemple.

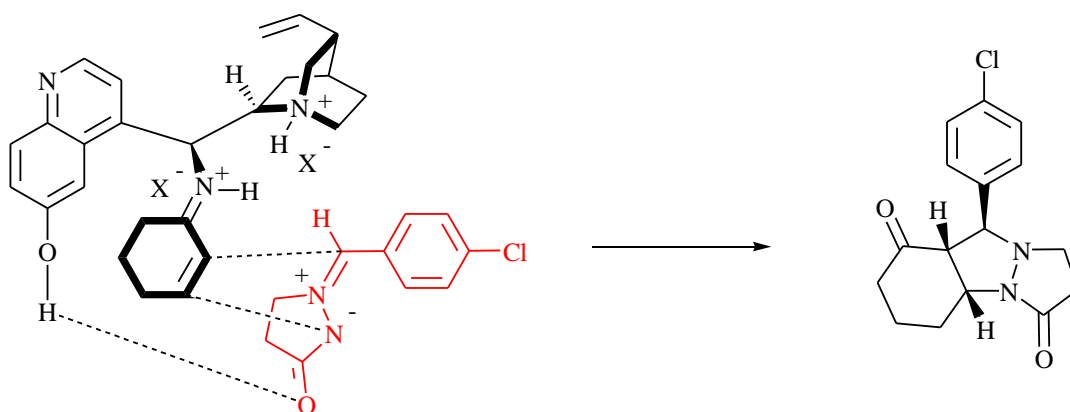


Schéma 41

### I.D.3. La réaction d'aldolisation

Les réactions d'aldolisation énantiosélectives citées ci-dessous ont été réalisées avec des organocatalyseurs de nature osidique portant une fonction amine primaire. Ces types de catalyseurs, en rapport direct avec le sujet de cette thèse, seront traités plus en détail dans le chapitre III.

Toutefois, le premier exemple d'organocatalyseur de nature saccharidique portant une amine primaire est celui décrit en 2006 par Tripathi et *coll.*<sup>72</sup> Plusieurs dérivés de sucres sous forme furanique fonctionnalisés ont été testés dans la réaction aldolisation intermoléculaire entre l'acétone et plusieurs aldéhydes aromatiques (Schéma 42).

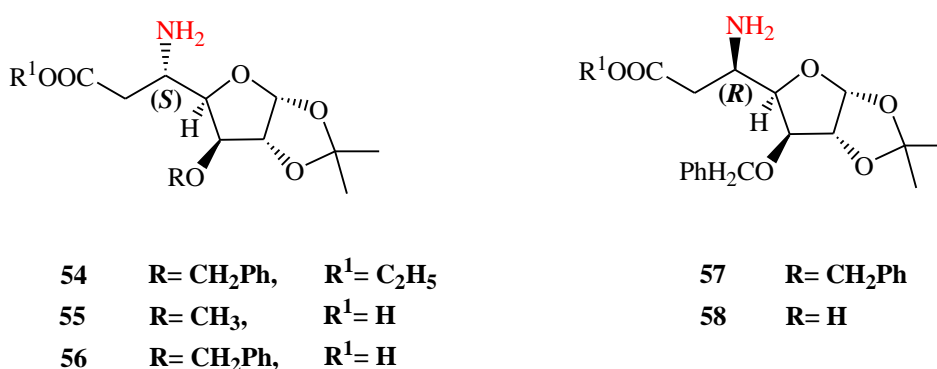
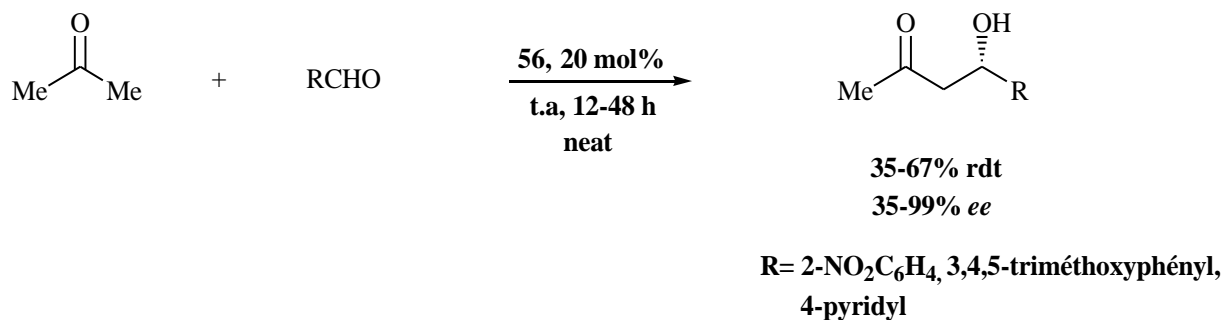


Schéma 42

<sup>72</sup> N. Dwivedi, S. S. Bisht, R. P. Tripathi, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 2737-2743.

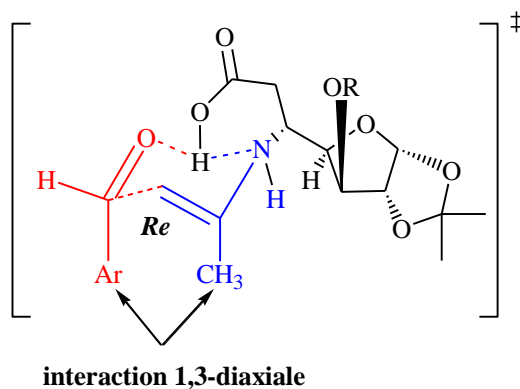
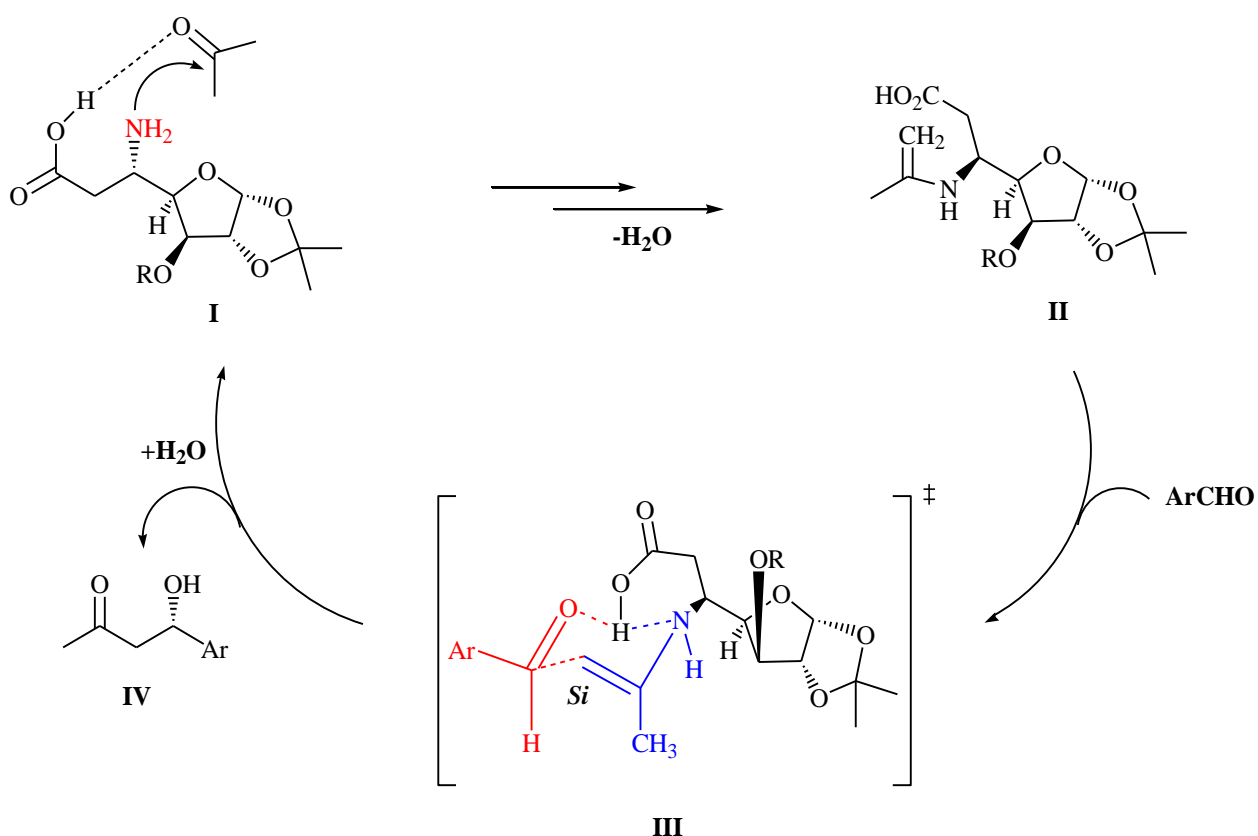
## Introduction

Seul le catalyseur **56** (l'acide 5-amino-5-désoxy- $\beta$ -L-*ido*-( $\alpha$ -D-gluc)-heptofuranuronique) s'est montré efficace en terme de réactivité et de sélectivité. Expérimentalement, le catalyseur **56** s'est révélé plus performant que son diastéréoisomère **58** révélant ainsi l'importance de la configuration absolue du carbone portant la fonction amine.



**Schéma 43**

Le mécanisme proposé est semblable aux réactions d'aldolisation directe catalysées par la (*S*)-proline et ses analogues. Dans un premier temps, la fonction amine primaire de **I** réagit avec l'acétone pour former l'énamine **II**. Cette réaction est facilitée par la liaison hydrogène établie entre le groupement carboxyle de **I** et le carbonyle de l'acétone. L'énantiosélectivité observée dans le produit final **IV** peut être expliquée par la formation d'un état de transition organisé de type Zimmerman-Traxler dans lequel l'hydrogène de l'acide carboxylique interviendrait (structure **III**). La réaction se produit exclusivement sur la face *Si* du carbonyle afin d'éviter les interactions 1,3-diaxiales entre le groupement aromatique de l'aldéhyde et le groupement méthyle de l'énamine (Schémas 44 et 45).



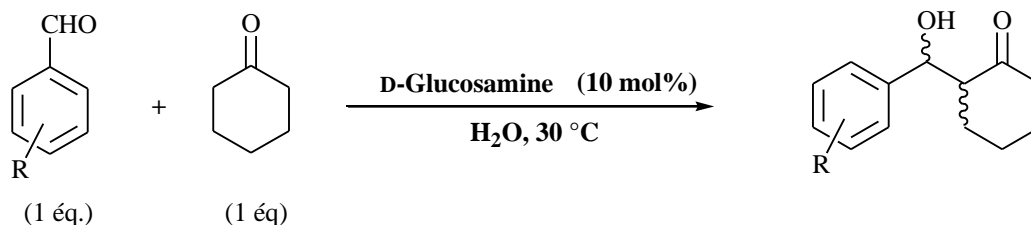
**Schéma 45**

La même équipe a utilisé un sucre aminé sous forme pyranique, la D-glucosamine, obtenue par neutralisation de son chlorhydrate commercial par  $\text{NaHCO}_3$ .<sup>73</sup> La réaction d'aldolisation entre la cyclohexanone et divers aldéhydes aromatiques réalisée en présence de 10 mol% de D-glucosamine dissoute dans l'eau, conduit aux adduits d'aldolisation isolés avec de bons

<sup>73</sup> N. Singh, J. Pandey, R. P. Tripathi, *Catal. Commun.* **2008**, 9, 743-746.

## Introduction

rendements et des diastéréosélectivités modestes. Malheureusement, les auteurs n'ont mentionné aucun excès énantiomérique pour cette réaction.

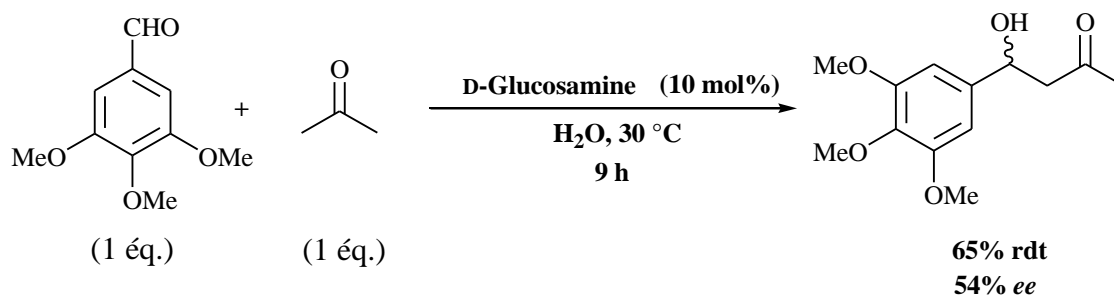


**R= H, 4-NO<sub>2</sub>, 2-NO<sub>2</sub>, 4-Br, 3,4-di-OMe, 3,4,5-tri-OMe**

entrée	R	temps (h)	rendements %	syn/anti
1	H	14	60	0.8:1
2	4-NO <sub>2</sub>	11	75	4:1
3	2-NO <sub>2</sub>	14	38	0.4:1
4	4-Br	17	65	4:1
5	3,4-di-OMe	14	60	0.3:1
6	3,4,5-tri-OMe	14	59	1.6:1

**Tableau 6**

Les conditions de cette aminocatalyse éco-compatible, dans laquelle les deux partenaires sont utilisés en quantité stoechiométrique, a été appliquée à l'acétone (Schéma 46).

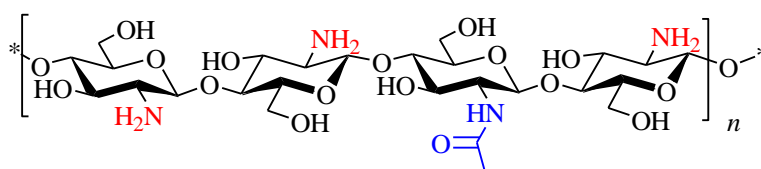


**Schéma 46**

Dans la majorité des cas, les produits d'aldolisation sont isolés avec de faibles excès énantiomériques (<10% *ee*) sauf pour le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde qui a fournit des excès énantiomériques acceptables.

## Introduction

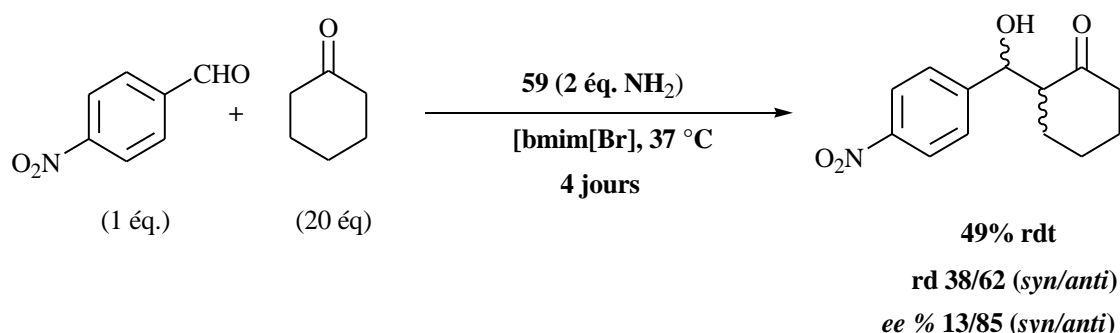
Récemment, Wilhelm et coll.<sup>74</sup> ont examiné l'efficacité du chitosane comme organocatalyseur dans la réaction d'aldolisation. Le chitosane **59** (Schéma 47) est un polymère formé par d'unités  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-désoxy-D-glucopyranose dont les fonctions amine sont partiellement acétylées. Il résulte de la désacétylation incomplète de la chitine, second polysaccharide le plus répandu après la cellulose.



**59**

**Schéma 47**

La réaction d'aldolisation entre la cyclohexanone et le 4-nitrobenzaldéhyde, en présence de chitosane commercial (Acros Organics), a été effectuée en milieu homogène et cela en utilisant un liquide ionique comme solvant. Les liquides ioniques ont la particularité de dissoudre les biopolymères en rompant les liaisons hydrogène formées entre les chaînes de ce dernier. Parmi les liquides ioniques testés, le bromure de 1-butyl-3-méthylimidazolium ([bmim][Br]) est le solvant dans lequel les rendements et les excès énantiomériques sont les plus élevés (Schéma 48).



**Schéma 48**

Il est important de noter que même si les énantio- et diastéréosélectivités de la réaction restent modestes, le catalyseur utilisé est un mélange de polymères dont le poids moléculaire varie entre 100000 et 300000 g/mol.

Ce polymère a aussi été utilisé comme catalyseur hétérogène dans une réaction d'aldolisation en milieu aqueux.<sup>75</sup>

<sup>74</sup> T. Heckel, D. D. Konieczna, R. Wilhem, *Catalysts* **2013**, 3, 914-921.

<sup>75</sup> C. Gioia, A. Ricci, L. Bernardi, K. Bourahla, N. Tanchoux, M. Robitzer, F. Quignard, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 588-594.



**I.E. Les autres modes d'activation de l'organocatalyse**

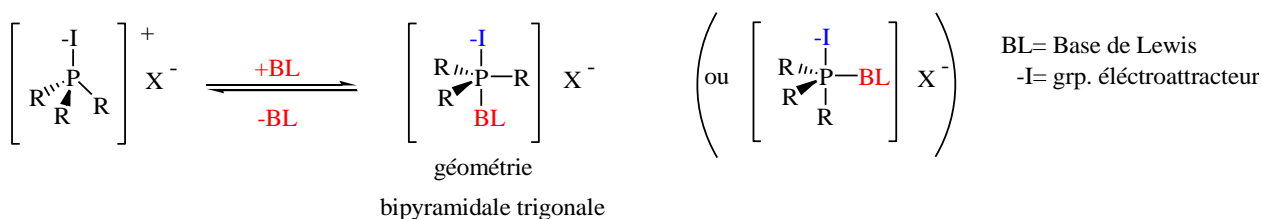
Ce paragraphe permettra d'avoir un aperçu sur les autres modes d'activation importants utilisés en organocatalyse asymétrique. La première partie concernera les organocatalyseurs de type acide de Lewis alors que la deuxième partie se concentrera sur l'activation par liaison hydrogène.

**I.E.1. L'organocatalyse par un acide de Lewis chiral**

Sans aucun doute, la méthode la plus répandue en chimie organique pour réaliser des réactions asymétriques est l'utilisation des complexes chiraux des métaux de transition<sup>76</sup> ou même des lanthanides.<sup>77</sup> Dans beaucoup de cas, le métal est un acide de Lewis.<sup>78</sup> Cependant, l'organocatalyse offre plusieurs exemples de catalyseurs capables de jouer le rôle d'acide de Lewis dans les transformations chimiques tout en assurant une induction asymétrique. Ces organocatalyseurs sont souvent des dérivés de cations silylés,<sup>79</sup> des sels de phosphonium,<sup>80</sup> des liquides ioniques<sup>81</sup> ou des carbocations.<sup>82</sup> Seuls les organocatalyseurs de type cations phosphonium et carbocations seront illustrés dans cette partie.

**I.E.1.a. Par des sels de phosphonium**

L'utilisation des sels de phosphonium comme catalyseur de type acide de Lewis nécessite la formation d'une liaison hyperconjuguée entre une base de Lewis d'une part et le catalyseur d'autre part pour générer une espèce activée. L'interaction n-σ\* entre une paire d'électrons non liants (n) d'une base de Lewis et l'orbitale non-liante (σ\*) nécessite que l'accepteur acide de Lewis soit capable d'élargir sa sphère de coordination pour atteindre l'état d'hyperconjugaison.<sup>83</sup> De plus, cette liaison hyperconjuguée est souvent stabilisée par la présence d'un groupement électroattracteur en position apicale de la structure bipyramidale trigonale ainsi formée (Schéma 49).<sup>84</sup>

**Schéma 49**

<sup>76</sup> a) G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3245-3249; b) T. Ikariya, K. Murata, R. Noyori, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 393-406.

<sup>77</sup> H. C. Aspinall, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1807-1850.

<sup>78</sup> S. E. Denmark, T. Wynn, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6199-6200.

<sup>79</sup> M. Johannsen, K. A. Jørgensen, G. Helmchen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7637-7638.

<sup>80</sup> M. Terada, M. Kouchi, *Tetrahedron* **2006**, 62, 401-409.

<sup>81</sup> J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Baishya, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7098-7100.

<sup>82</sup> A. Brunner, S. Taudien, O. Riant, H. B. Kagan, *Chirality* **1997**, 9, 478-486.

<sup>83</sup> S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1560-1638.

<sup>84</sup> T. Werner, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1469-1481.

## Introduction

Une réaction de cycloaddition [2+2] entre l'acétal de cétène **61** et l'imine activée **60** en présence de 5 mol% du sel de phosphonium chiral **62**, développée par Lectka et coll., conduit à la formation des  $\beta$ -lactames disubstitués **63** de configuration *trans* très majoritairement.<sup>85</sup>

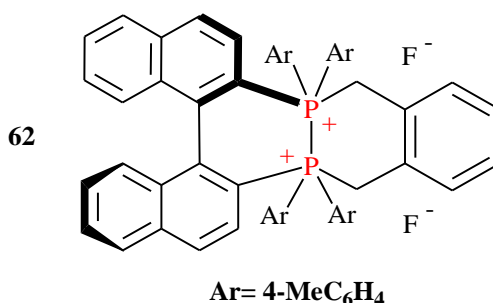
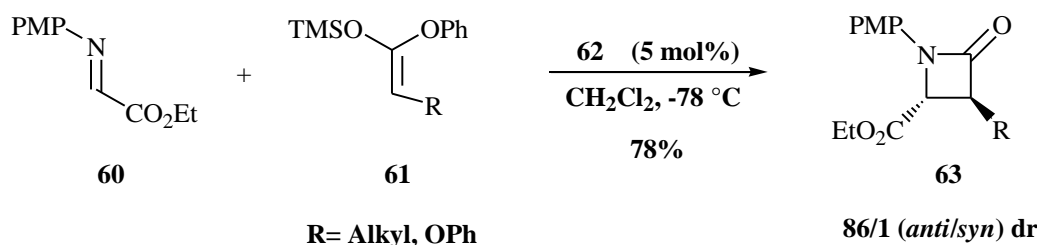


Schéma 50

Les auteurs ont proposé un mécanisme où **62** joue le rôle d'un précatalyseur multifonctionnel. Dans un premier temps, l'ion fluorure permet la déprotection de l'éther silylé conduisant à l'ion énolate, qui peut se complexer aux cations phosphoniums assurant ainsi une bonne diastéréosélectivité. Le cation phosphonium organise un état de transition qui donne lieu au produit cinétiquement favorable, le diastéréoisomère *trans*. Le vrai catalyseur de la réaction est celui formé entre le cation phosphonium et l'anion phénoxyde. Les rendements comme la diastéréosélectivité résultent du fait que le cation du sel phosphonium **62** joue le rôle d'un acide de Lewis dans cette réaction (Schéma 51).

<sup>85</sup> C. J. Abraham, D. H. Paull, C. Dogo-Isonagie, T. Lectka, *Synlett* **2009**, 1651-1654.

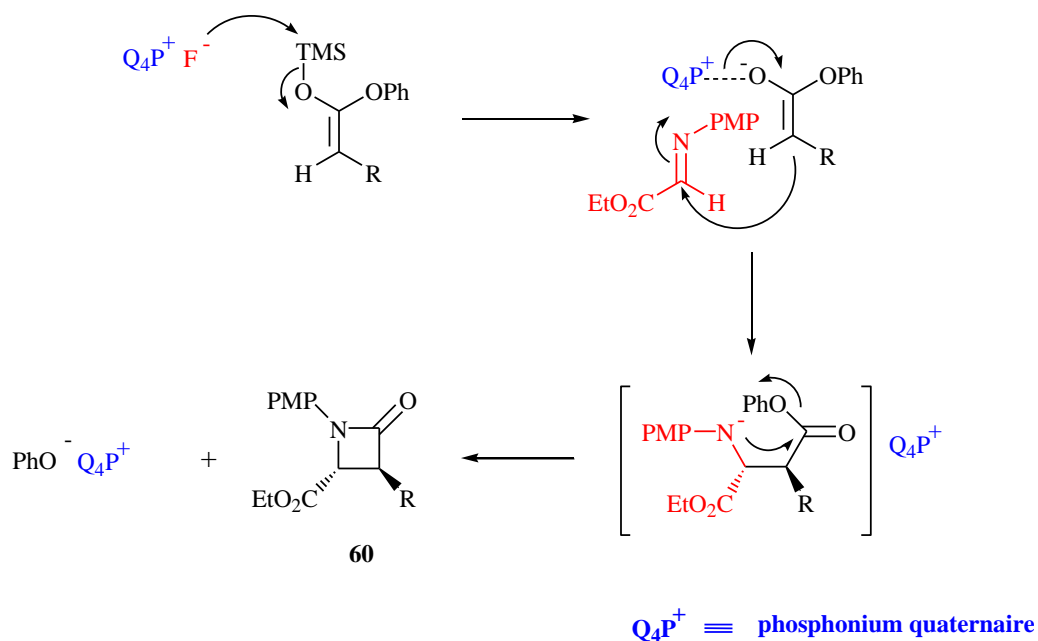


Schéma 51

La réaction d'alpha-amination énantiosélective de benzofuranones **64** substituées sur la position 3 par le dibenzyl diazène-1,2-dicarboxylate **65** a été réalisée pour la première fois par Ma et coll.<sup>86</sup> en utilisant un sel de spiro-phosphonium quaternaire **66**.

<sup>86</sup> C.-L. Zhu, F.-G. Zhang, W. Meng, J. Nie, D. Cahard, J.-A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5869-5872.

## Introduction

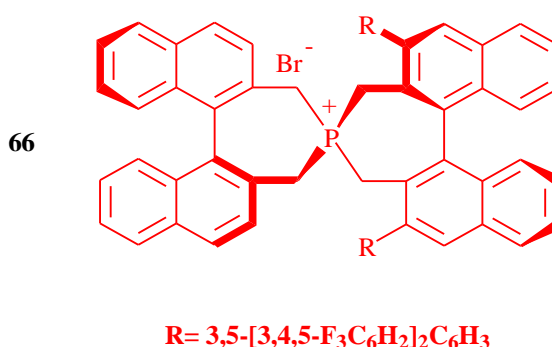
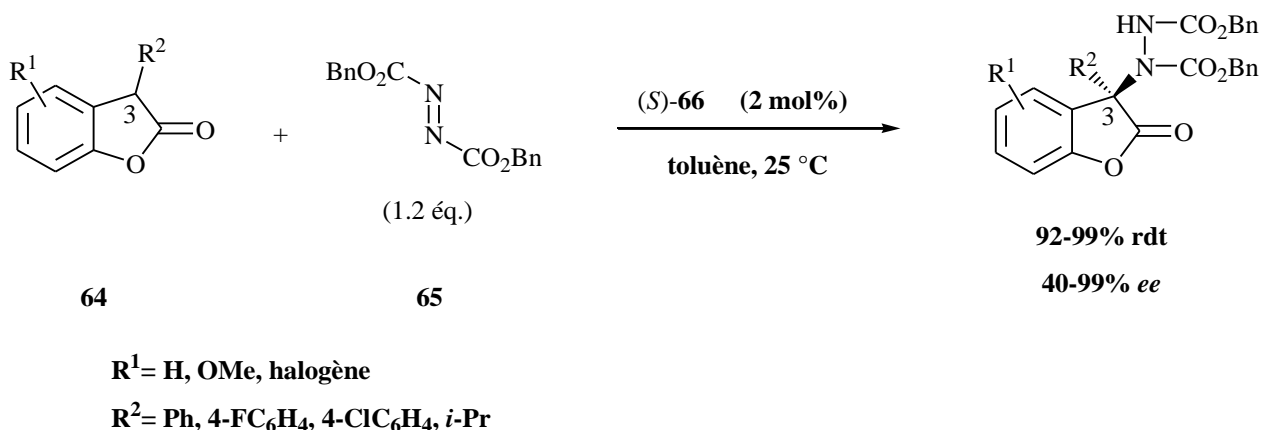


Schéma 52

L'étude mécanistique montre que la réaction procède *via* la formation de la forme énol de **64**, espèce qui est détectable par spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase liquide (HPLC/MS, électrospray en ionisation positive). Cette forme énol, en équilibre avec sa forme cétonique, est stabilisée par l'interaction stabilisante de type  $\pi$ - $\pi$  introduite par le substrat et les binaphtyls du catalyseur, résultat confirmé par calcul DFT. Le cation phosphonium de **66**, étant un acide de Lewis, par coordination au réactif **65** active ce dernier qui subit l'attaque de l'énol. L'organocatalyseur est tellement efficace que juste 2 mol% sont nécessaires pour obtenir de très bons rendements avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99%.

### I.E.1.b. Par des carbocations chiraux

Les premiers travaux utilisant les sels de carbénium en synthèse organique ont été rapportés en 1984 pour réaliser des réactions d'aldolisation de type Mukaiyama et des réactions d'addition de Michael.<sup>87</sup> Ces réactions étaient catalysées par les dérivés achiraux du cation trityle **67**.

<sup>87</sup> O. Sereda, S. Tabassum, R. Wilhelm, "Lewis Acid Organocatalysts" in *Asymmetric organocatalysis-Topics in Current Chemistry*, Vol. 291, B. List, Eds., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2010**.

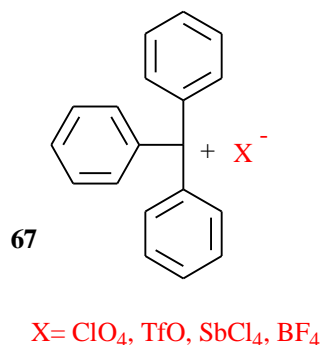


Schéma 53

Par contre, Chen et *al.*<sup>88</sup> ont publié la première aldolisation de type Mukaiyama énantiosélective organocatalysée par le perchlorate de triarylcarbénium chiral **70**. Cette réaction réalisée entre le benzaldéhyde **68** et l'acétal de cétène silylé **69** conduit au  $\beta$ -hydroxyester correspondant avec un faible rendement (22%) et des excès énantiomériques modérés (50% *ee*) (Schéma 54).

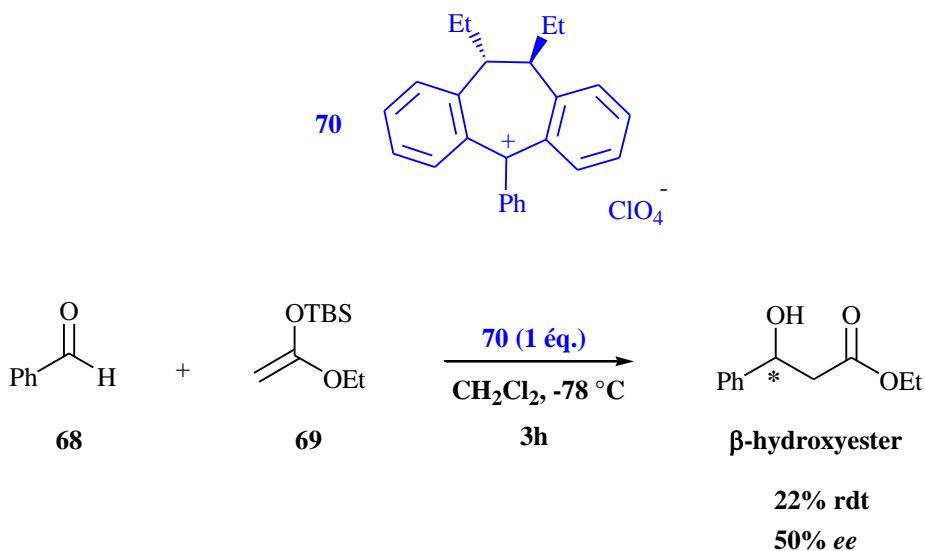


Schéma 54

L'ion carbénium joue le rôle d'un acide de Lewis qui en se complexant à l'oxygène du carbonyle du benzaldéhyde le rend plus électrophile facilitant ainsi la réaction.

### I.E.2. L'organocatalyse par liaison hydrogène

Les molécules organiques chirales ayant des atomes d'hydrogène acide peuvent catalyser plusieurs transformations chimiques et leur utilisation est devenue extrêmement importante en organocatalyse énantiosélective.<sup>89</sup> Plusieurs groupements fonctionnels peuvent servir comme

<sup>88</sup> C.-T. Chen, S.-D. Chao, K.-C. Yen, C.-H. Chen, I.-C. Chou, S.-W. Hon, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11341-11342.

<sup>89</sup> a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289-296; b) H. Klare, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 224-236; c) L. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358-368.

donneur de liaisons hydrogène. Nous pouvons citer les urées<sup>90</sup> ou thiourées<sup>91</sup>, les guanidiniums<sup>92</sup> et amidiniums<sup>93</sup>. La liaison hydrogène active le substrat en diminuant la LUMO de ce dernier.<sup>94</sup> Nous nous attarderons seulement sur les catalyseurs chiraux dérivés de sucres utilisant les liaisons hydrogène comme mode d'activation. A notre connaissance, seules les fonctions thiourée et urée ont été utilisées comme catalyseurs.

### I.E.2.a. Les catalyseurs de type thiourée

Agoston et al.<sup>95</sup> ont synthétisé une série d'organocatalyseurs dérivés du galactopyranose dont les positions 4 et 6 ont été fonctionnalisées. Ainsi l'hydroxyle en position 4 a été substitué par une fonction amine alors que le groupement thiourée a été introduit en position 6 du sucre. Ces catalyseurs ont été ensuite évalués dans les réactions de Michael asymétriques (Schéma 55).

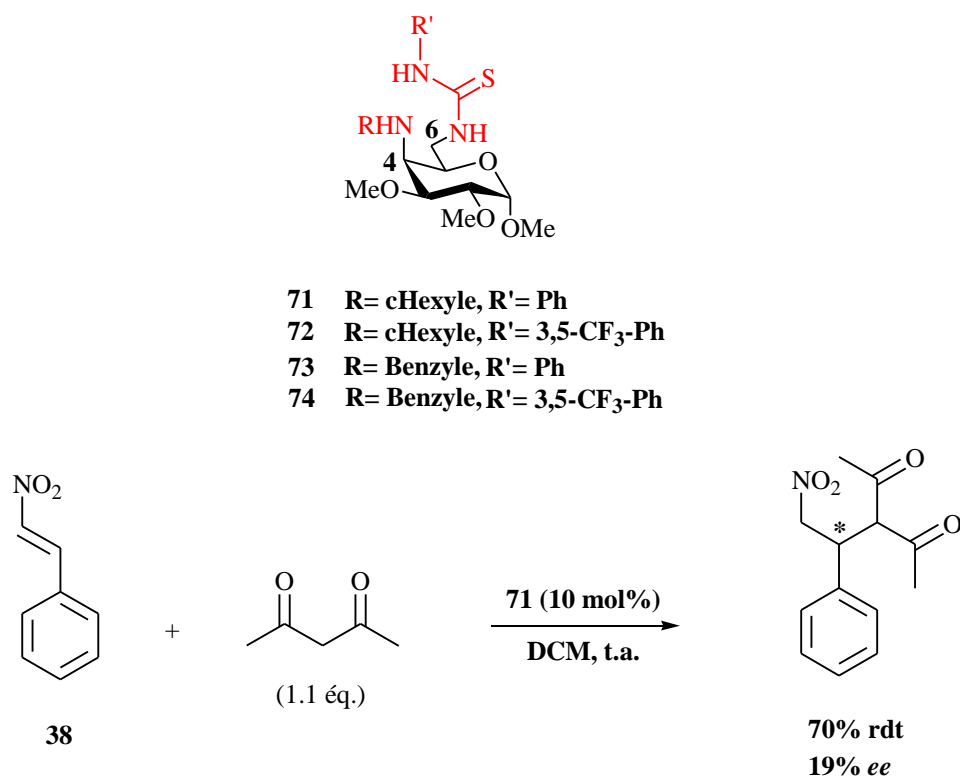


Schéma 55

Parmi les différents catalyseurs testés, le catalyseur **71** s'est avéré être le plus efficace en terme de rendement et d'énantiosélectivité. Le mécanisme proposé par les auteurs repose sur l'établissement de liaisons hydrogène entre les substrats et les fonctions thiourée et amine.

<sup>90</sup> P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 867-870.

<sup>91</sup> Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187-1198.

<sup>92</sup> E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 157-160.

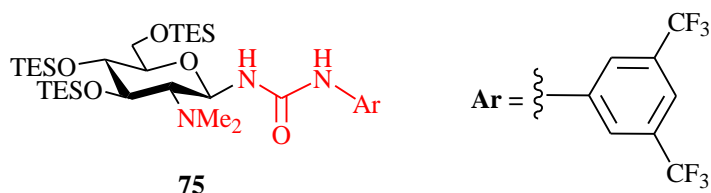
<sup>93</sup> T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Göbel, *Org. Lett.* **2000**, 2, 179-181.

<sup>94</sup> M. De Rosa, L. Citro, A. Soriente, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8507-8510.

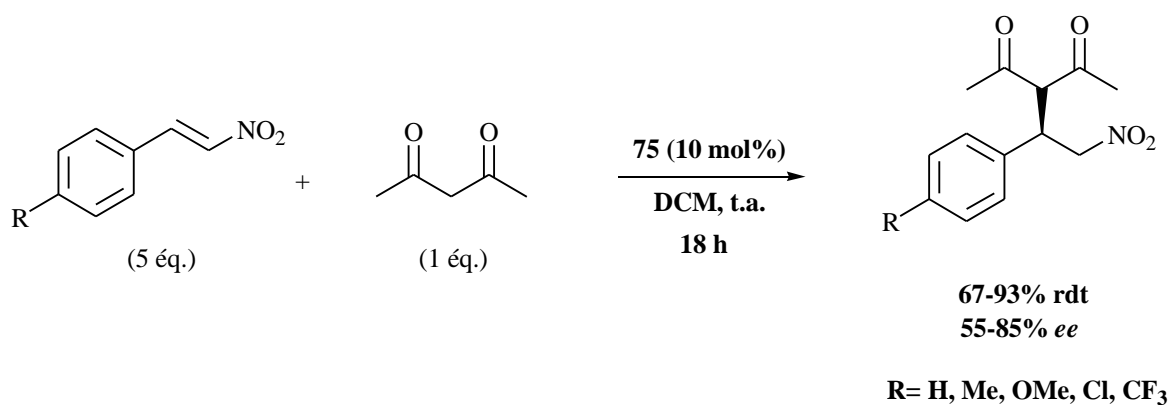
<sup>95</sup> K. Ágoston, P. Fügedi, *Carbohydr. Res.* **2014**, 389, 50-56.

### I.E.2.b. Les catalyseurs de type urée

Puglisi et al.<sup>96</sup> ont, quant à eux, utilisé des catalyseurs dérivés de la *N,N*-diméthylglucosamine possédant une fonction urée en position anomérique (Schéma 56).



#### Réaction de Michael:



#### Réaction de Mannich:

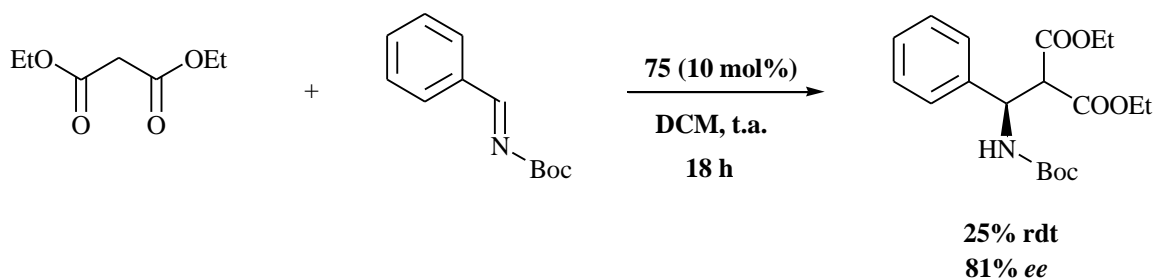


Schéma 56

<sup>96</sup> A. Puglisi, M. Benaglia, L. Raimondi, L. Lay, L. Poletti, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3295-3302.

## Introduction

Ils ont pu ainsi montrer que 10 mol% du dérivé **75** suffisaient pour catalyser des réactions de Michael et de Mannich asymétriques. Le mécanisme d'activation de ces réactions a été expliqué sur la réaction de Michael comme modèle. L'organocatalyseur **75**, de par sa fonction urée, permet d'activer le  $\beta$ -nitrostyrène par liaisons hydrogène. Alors que la forme énole de la dicétone serait stabilisée par une troisième liaison hydrogène impliquant l'amine tertiaire. (Schéma 57).

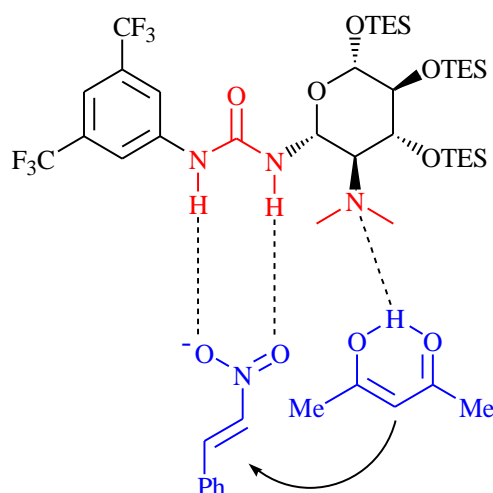


Schéma 57

En conclusion, la proline et ses dérivés, de part leurs réactivités et leurs sélectivités, dominent l'organocatalyse aujourd'hui. Par contre, l'organocatalyse mettant en jeu des entités saccharidiques comme catalyseurs reste encore relativement rare. L'objectif principal de cette thèse a été d'accéder à des organocatalyseurs de taille bien définie (oligomères) issus de la biomasse, et plus précisément la chitine. Afin de fonctionnaliser rapidement les oligomères issus de la dégradation de la chitine, nous avons développé une méthodologie permettant de fonctionnaliser la position anomérique de ces oligomères par activation micro-ondes, travail qui fait l'objet du chapitre suivant.



## **CHAPITRE II**

### **Réactions de glycosylation par activation micro-ondes**

Ce second chapitre sera consacré aux réactions de glycosylation que nous avons mises au point sur des dérivés peracétylés issus de la dépolymérisation contrôlée de la chitine (monomère et dimère) par activation micro-ondes. Nous présenterons donc une introduction sur la biomasse (d'où dérive la chitine) et sur les différentes méthodes utilisées permettant d'obtenir des oligomères de taille définie. Nous finirons ce chapitre par l'exposé de nos résultats concernant l'hydrolyse partielle de la chitine et les réactions de glycosylations que nous avons réalisées sous activation micro-ondes.

## **I. La biomasse**

De nos jours, l'industrie chimique mondiale est presque exclusivement basée sur des ressources non renouvelables, à savoir les combustibles fossiles (e.g. pétrole, gaz naturel, etc...), qui fournissent également 90% de tous nos besoins en énergie.<sup>97</sup> L'épuisement de ces ressources fossiles et les effets néfastes sur l'environnement mondial et le climat sont une préoccupation académique, économique et politique dans le monde entier.<sup>98</sup> Une étude récente montre que la consommation d'énergie mondiale en 2010 est le double de celle en 1971, comme pour la production de CO<sub>2</sub>.<sup>99</sup> L'émission mondiale intensive de CO<sub>2</sub> (~10 milliards de tonnes de carbone), conduit à un cycle mondial de CO<sub>2</sub> hors-équilibre. Seulement 50% du carbone émis dans l'atmosphère est réabsorbé par les «puits» naturels,<sup>100</sup> tels que les forêts et les océans.<sup>101</sup> Alors que les réserves de combustibles fossiles et les produits pétrochimiques associés pourraient bientôt être limités, des solutions alternatives sont recherchées. Une solution est de développer une série de nouveaux processus chimiques basés sur les matières premières renouvelables, la biomasse et les produits chimiques généralement issus de la biomasse. Par définition, la biomasse est toute forme de carbone non fossile, contenant de l'énergie et qui comprend toute la végétation présente sur la terre et dans l'eau ainsi que d'autres matériaux tels que les déchets municipaux solides, résidus forestiers et agricoles, et les déchets industriels. En d'autres termes, la biomasse est l'ensemble des matières organiques non fossiles qui ont une teneur en énergie chimique intrinsèque.<sup>102</sup> La biomasse lignocellulosique (bois, herbe et les déchets agricoles) est la source la plus abondante et la moins chère, et donc a été identifiée comme matière première, économiquement viable, pour la production de biocarburants renouvelables *via* les technologies

---

<sup>97</sup> A. Szabolcs, M. Molnár, G. Dibó, L. T. Mika, *Green Chem.* **2013**, *15*, 439-445.

<sup>98</sup> C.-H. Zhou, X. Xia, C.-X. Lin, D.-S. Tong, J. Beltramini, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5588-5617.

<sup>99</sup> I. E. Agency, OECD/IEA, **2012** edn, **2012**.

<sup>100</sup> T. W. R. Powell, T. M. Lenton, *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 8116-8133.

<sup>101</sup> Y. Pan, R. A. Birdsey, J. Fang, R. Houghton, P. E. Kauppi, W. A. Kurz, O. L. Phillips, A. Shvidenko, S. L. Lewis, J. G. Canadell, P. Ciais, R. B. Jackson, S. W. Pacala, A. D. McGuire, S. Piao, A. Rautiainen, S. Sitch, D. Hayes, *Science* **2011**, *333*, 988-993.

<sup>102</sup> D. L. Klass, *Biomass for Renewable Energy, Fuels, and Chemicals*, Elsevier, Amsterdam, **1998**.



traitement acide pour éliminer les minéraux tels le carbonate de calcium et d'une étape de déprotéinisation par traitement basique (NaOH ou KOH aqueux).<sup>110</sup>

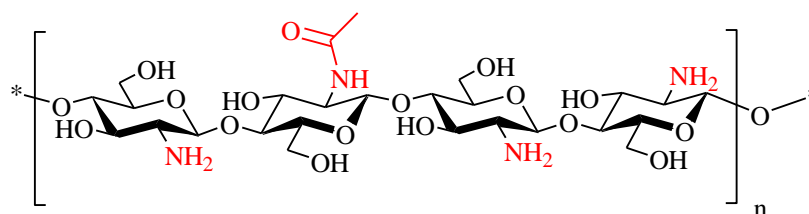
### **I.A.2. Propriétés structurales**

Dans la nature, la chitine est principalement trouvée comme matériau cristallin fibrillaire. Sur la base de la spectroscopie infrarouge, ainsi que d'autres données expérimentales, on distingue essentiellement deux allomorphes (ou polymorphes) de chitine, à savoir l' $\alpha$ -chitine, l'allomorphe le plus abondant, et la  $\beta$ -chitine plus rare.<sup>111</sup> Une étude révélait la présence d'une troisième forme cristallographique, le polymorphe  $\gamma$ <sup>112</sup>, mais des investigations plus récentes montrent que ce dernier polymorphe n'est qu'une variante de la forme  $\alpha$ .<sup>113</sup>

La chitine est un polymère dont le poids moléculaire peut atteindre  $10^6$  Dalton.<sup>114</sup> Elle est insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques en raison des fortes liaisons hydrogène présentes entre les chaînes de polymères.<sup>115</sup>

### **I.B. Le chitosane**

Le chitosane est l'un des plus importants dérivés de la chitine. Il se différencie de la chitine par son degré d'acétylation, typiquement de moins de 35% (Schéma 59). Il est, par conséquent, un copolymère composé de glucosamine et de *N*-acétylglucosamine. Les propriétés physiques du chitosane dépendent d'un certain nombre de paramètres tels que le poids moléculaire (à partir d'environ 10 000 à 1 million de Dalton), son degré de désacétylation (de l'ordre de 50-95%), de la séquence de ses fonctions amine-acétamide et de la pureté du produit.<sup>116</sup>



**Schéma 59**

Alors que la chitine est très peu soluble, le chitosane, de par la présence de ses fonctions amines primaires, peut être solubilisé dans des solutions aqueuses dont le pH est acide. En effet, dans ces conditions, la protonation des amines fait du chitosane un polyélectrolyte cationique soluble dans l'eau. Ainsi, des acides organiques tels que les acides acétique, formique, lactique peuvent

<sup>110</sup> J. Kumirska, M. Czerwica, Z. Kaczyński, A. Bychowska, K. Brzozowski, J. Thöming, P. Stepnowski, *Mar. Drugs* **2010**, 8, 1567-1636.

<sup>111</sup> Y. Saito, J. L. Putaux, T. Okano, F. Gaill, H. Chanzy, *Macromolecules* **1997**, 30, 3867-3873.

<sup>112</sup> K. M. Rudall, *J. Polym. Sci., Part C: Polym. Symp.* **1969**, 28, 83-102.

<sup>113</sup> E. Atkins, *J. Biosci.* **1985**, 8, 375-387.

<sup>114</sup> R. N. Tharanathan, F. S. Kittur, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2003**, 43, 61-87.

<sup>115</sup> R. Flores, S. Barrera-Rodríguez, K. Shirai, C. Durán-de-Bazúa, *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, 104, 3909-3916.

<sup>116</sup> C. K. S. Pillai, W. Paul, C. P. Sharma, *Prog. Polym. Sci.* **2009**, 34, 641-678.

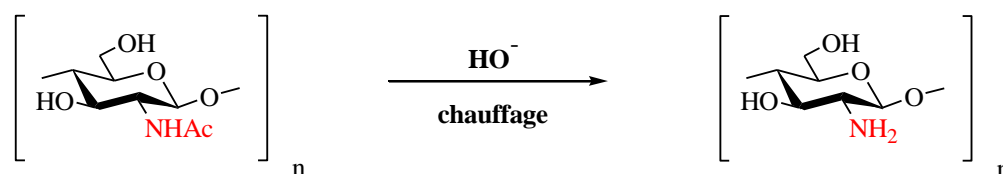
dissoudre le chitosane.<sup>117</sup> Le meilleur solvant pour solubiliser le chitosane s'est révélé être l'acide formique en milieu aqueux à des concentrations variant de 0,2 à 100%.<sup>118</sup> D'autre part, lorsque le pH augmente au-dessus de 6, les fonctions amines se retrouvent sous leur forme  $\text{NH}_2$  ce qui rend le polymère insoluble.

Le chitosane, et ses dérivés, possèdent des propriétés intéressantes telles que des activités antivirales, antifongiques et antibactériennes.<sup>119</sup> De part la présence de leurs fonctions amines primaires, de nombreuses réactions chimiques peuvent être appliquées.<sup>120</sup> De plus, ils peuvent se complexer aux métaux et décontaminer ainsi certains milieux.<sup>121</sup> Mais, à nos yeux, le chitosane possède un autre avantage, celui de pouvoir initier des réactions d'organocatalyse.

Deux grandes méthodes sont généralement utilisées pour la préparation du chitosane à partir de la chitine: une méthode chimique et une méthode enzymatique.

### **I.B.1. Méthode d'obtention du chitosane par voie chimique**

Le chitosane peut être obtenu, à partir de la chitine, par une réaction de saponification.<sup>122</sup> Il s'agit d'effectuer un traitement alcalin dans des conditions drastiques : les hydroxydes de sodium ou de potassium sont utilisés à une concentration de 30 à 50% en masse/volume à haute température (100 °C). Dans ces conditions, les dérivés du chitosane ont généralement un degré d'acétylation inférieur à 30%.



**Schéma 60**

Cette désacétylation de la chitine peut être effectuée soit en milieu hétérogène soit en milieu homogène. En milieu hétérogène, traitement utilisé en industrie, les réactions de déprotection des amines se font préférentiellement dans les régions amorphes du polymère pour donner des copolymères de type *N*-acétylglucosamine-glucosamine. Le traitement en milieu homogène est réalisée sur de la chitine "pré-gonflée" afin d'accroître la surface de contact entre la solution alcaline et le polymère. Dans ces conditions, la réaction de déprotection est aléatoire

<sup>117</sup> a) M. Rinaudo, G. Pavlov, J. Desbrières, *Polymer* **1999**, 40, 7029-7032; b) K. M. Kim, J. H. Son, S.-K. Kim, C. L. Weller, M. A. Hanna, *J. Food Sci.* **2006**, 71, E119-E124.

<sup>118</sup> C. Kienzle-Sterzer, D. Rodriguez-Sanchez, C. Rha, *J. Appl. Polym. Sci.* **1982**, 27, 4467-4470.

<sup>119</sup> a) M. M. Issa, M. Köping-Höggård, P. Artursson, *Drug Discov. Today Techn.* **2005**, 2, 1-6; b) A. El Hadrami, L. R. Adam, I. El Hadrami, F. Daayf, *Mar. Drugs* **2010**, 8, 968-987.

<sup>120</sup> J. Z. Knaul, S. M. Hudson, K. A. M. Creber, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **1999**, 37, 1079-1094.

<sup>121</sup> E. Onsosen, O. Skaugrud, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1990**, 49, 395-404.

<sup>122</sup> M. L. Tsaih, R. H. Chen, *J. Appl. Polym.* **2003**, 88, 2917-2923.

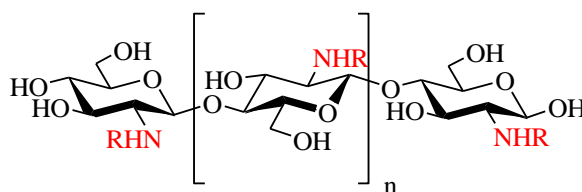
contrairement aux conditions hétérogènes. Cependant, dans les deux cas, la réaction de désacétylation nécessite l'utilisation de solutions alcalines concentrées et de longs temps de traitement qui peuvent varier de 1 à près de 80 heures.<sup>123</sup>

### **I.B.2. Méthode d'obtention du chitosane par voie enzymatique**

La désacétylation de la chitine peut être également effectuée par voie enzymatique.<sup>124</sup> Ce procédé enzymatique donne du chitosane avec un faible degré de *N*-acétylation et de faible degré de polymérisation.

## **II. Les chitooligosaccharides (COS)**

Le chitosane avec des degrés de polymérisation (DP) inférieur à 20 et un poids moléculaire moyen inférieur à 3900 Da sont appelés des oligomères de chitosane, chitooligomères ou chitooligosaccharides (COS) (Schéma 61).<sup>125</sup>



**R= H ou Ac, n= 0 à 8**

**Schéma 61**

Ces structures possèdent de nombreuses activités biologiques intéressantes aussi bien dans le monde animal que végétal.<sup>126</sup> Ils sont notamment des précurseurs avancés de facteurs de nodulation ou de mycorhization, composés très utiles dans le domaine de l'agriculture.<sup>127</sup> De part ses activités, de nombreuses méthodes de synthèse sont apparues dans la littérature.<sup>128</sup> Parmi

<sup>123</sup> C. K. S. Pillai, W. Paul, C. P. Sharma, "Chitosan: manufacture, properties and uses" in Chitosan: manufacture, properties, and usage- Biotechnology in Agriculture, Industry and Medicine, Samuel P. Davis, Eds., Nova Science Publishers, inc, New york, **2011**.

<sup>124</sup> a) T. K. Sini, S. Santhosh, P. T. Mathew, *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 2423-2429; b) I. Tsigos, A. Martinou, D. Kafetzopoulos, V. Bouriotis, *Trends Biotechnol.* **2000**, 18, 305-312.

<sup>125</sup> a) G. Lodhi, Y.-S. Kim, J.-W. Hwang, S.-K. Kim, Y.-J. Jeon, J.-Y. Je, C.-B. Ahn, S.-H. Moon, B.-T. Jeon, P.-J. Park, *BioMed. Res. Int.* **2014**, article ID 654913.

<sup>126</sup> S.-K. Kim, N. Rajapakse, *Carbohydr. Polym.* **2005**, 62, 357-368.

<sup>127</sup> a) P. Lerouge, P. Roche, C. Faucher, F. Maillet, G. Truchet, J.-C. Promé, J. Dénarié *Nature*, **1990**, 344, 781; b) G. Truchet, P. Roche, P. Lerouge, J. Vasse, S. Camut, F. de Billy, J.-C. Promé, J. Dénarié *Nature*, **1991**, 351, 670. Pour des revues, voir: c) J. Dénarié, F. Debellé, J.-C. Promé, *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, 65, 503; d) S. R. Long, *Plant Cell* **1996**, 8, 1885; H. P. Spaink, *Annu. Rev. Microbiol.* **1998**, 54, 257; e) J.-M. Beau, *Chimia* **2011**, 65, 45-48.

<sup>128</sup> Pour une revue récente, voir: Y. Yang, B. Yu, *Tetrahedron* **2014**, 70, 1023-1046.

celles-ci les dépolymérisations chimique et enzymatique de la chitine ou du chitosane sont les plus souvent utilisées.<sup>129</sup>

## **II.A. Dégradation chimique**

La plus grande méthode utilisée pour obtenir les chitooligosaccharides est une hydrolyse acide partielle de la chitine ou du chitosane, partie qui sera détaillée ci-dessous. Mais nous mentionnerons, ici, que des méthodes d'oxydoréduction, initiées par le peroxyde d'hydrogène<sup>130</sup> ou le persulfate de potassium,<sup>131</sup> permettent également la dépolymérisation de la chitine conduisant à des chitooligosaccharides de poids moléculaires assez élevés variant de 2 à 40 KDa.<sup>132</sup>

### **II.A.1. via une réaction d'hydrolyse**

L'hydrolyse de la chitine ou chitosane est effectuée par l'utilisation d'acide comme l'acide chlorhydrique,<sup>133</sup> l'acide nitreux,<sup>134</sup> l'acide phosphorique,<sup>135</sup> ou l'acide fluorhydrique.<sup>136</sup>

La première hydrolyse en milieu acide à partir du chitosane a été rapportée par Horowitz et *al.* en 1957.<sup>137</sup> En utilisant de l'acide chlorhydrique (C= 4N) à une température de 53 °C, les auteurs ont réussi à obtenir plusieurs fractions d'oligomères ayant des degrés de polymérisation variant de 1 à 6 (DP1 à DP6). Ces oligomères ont été isolés sous forme de chlorhydrates. Ils ont observé qu'au bout de 72 h, une très grande partie du chitosane s'était dépolymérisé pour donner presque exclusivement le monomère de D-glucosamine. Par contre, un temps de 48 h s'est avéré être optimal pour l'obtention de COS de faible poids moléculaire.

D'autre part, Falk et *al.*<sup>138</sup> ont découvert que l'hydrolyse de la chitine dans l'acide chlorhydrique concentré (C= 10,2M) s'effectue en deux étapes distinctes, à savoir, la dépolymérisation du polysaccharide en unités polymériques plus petites allant jusqu'à la plus petite structure, la *N*-acétylglucosamine et enfin, la conversion de la *N*-acétylglucosamine en D-glucosamine. L'hydrolyse catalysée par un acide de la chitine implique donc deux réactions principales: l'hydrolyse de la liaison glycosidique (conduisant à la dépolymérisation) et ensuite

---

<sup>129</sup> a) Y. J. Jeon, F. Shahidi, S-K. Kim, *Food Rev. Int.* **2000**, *16*, 159-176; b) B. B. Aam, E. B. Heggset, A. L. Norberg, M. Sørli, K. M. Vårum, V. G. H. Eijsink, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 1482-1517.

<sup>130</sup> F. Tian, Y. Liu, K. Hu, B. Zhao, *Journal of Materials Science* **2003**, *38*, 4709-4712.

<sup>131</sup> K. V. Harish Prashanth, S. M. Dharmesh, K. S. Jagannatha Rao, R. N. Tharanathan, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 190-195.

<sup>132</sup> V. K. Mourya, N. N. Inamdar, Y. M. Choudhari, *Polym. Sci. Ser. A* **2011**, *53*, 583-612.

<sup>133</sup> A. Domard, N. Cartier, *Int. J. Biol. Macromol.* **1989**, *11*, 297-302.

<sup>134</sup> E. Furusaki, Y. Ueno, N. Sakairi, N. Nishi, S. Tokura, *Carbohydr. Polym.* **1996**, *29*, 29-34.

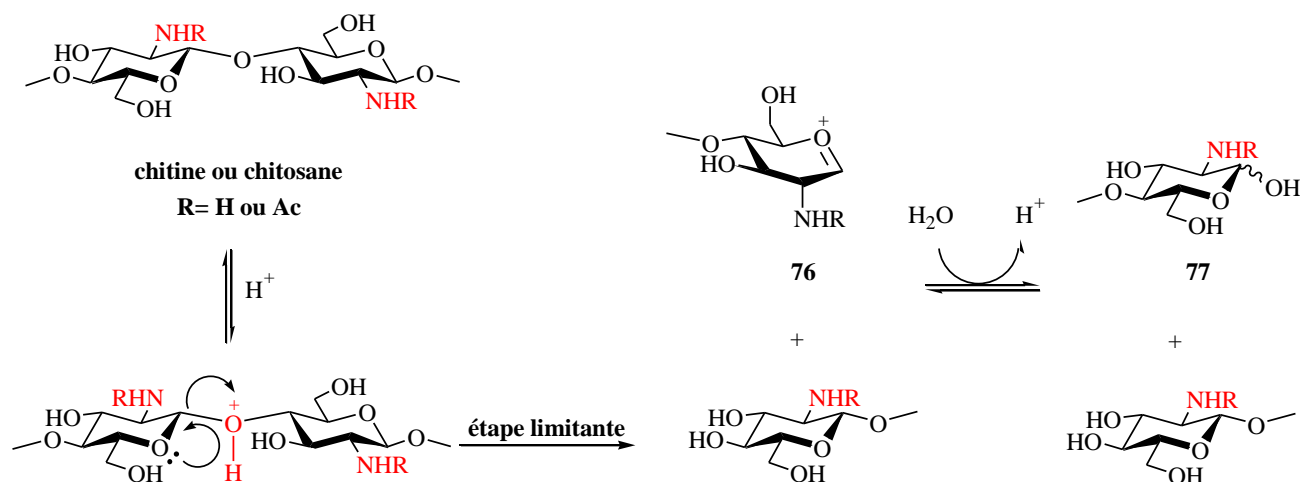
<sup>135</sup> Z. Jia, D. Shen, *Carbohydr. Polym.* **2002**, *49*, 393-396.

<sup>136</sup> J. Defaye, A. Gadelle, C. Pedersen, *Carbohydr. Res.* **1994**, *261*, 267-277.

<sup>137</sup> S. T. Horowitz, S. Roseman, H. J. Blumenthal, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5046-5049.

<sup>138</sup> M. Falk, D. G. Smith, J. McLachlan, A. G. McInnes, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 2269-2281.

l'hydrolyse de la fonction acétamide (désacétylation). Le mécanisme le plus communément admis pour la réaction de dépolymérisation est illustré ci-dessous.<sup>139</sup>



**Schéma 62**

Le mécanisme implique la protonation de l'atome d'oxygène exocyclique pour transiter par la formation de l'ion oxycarbénium **76**. L'attaque nucléophile d'une molécule d'eau en position anomérique conduit à la formation du sucre réducteur **77**.

Le tableau 7 résume les principaux résultats obtenus par hydrolyse acide du chitosane.<sup>132</sup>

<sup>139</sup> a) A. Einbu, H. Grasdalen, K. M. Vårum, *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1055-1062; b) K. M. Vårum, M. H. Ottøy, O. Smidsrød, *Carbohydr. Polym.* **2001**, 46, 89-98.



Dépolymérisé par	Conditions	DP majeur ou MM <sup>a</sup>
<b>HCl</b>	<b>Hydrolyse acide</b>	
	12 M, 53 °C, 48 h	2-5
	12 M, 53 °C, 13 h	2-6
	12 M, 80 °C, 2 h	5-7
	12 M, 100 °C, 8 h	7.5-64 kDa
	12 M, 72 °C, < 3 h	2-7
	4 M, 100 °C, 15 h	24 kDa
<b>HNO<sub>2</sub></b> (NaNO <sub>2</sub> + CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H)	0.6 M, 20 jours	12 kDa
	0.4 mM, t.a, 15 h	9-17
	70 mM, 0-4 °C, 9 h	7.3 kDa
<b>H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b>		
	60%, 70 °C, 4 h	8
	85%, t.a, 1 mois	7-17
	85%, 60 °C, 1-15 h	19-20 kDa
<b>HF</b>	100%, 20 °C, 19 h	2-10

<sup>a</sup> MM= Masse Moléculaire, DP= Degré de Polymérisation

**Tableau 7**

Comme le tableau le montre, la température de réaction a une grande influence sur le degré de dépolymérisation. Cependant, en présence d'acide chlorhydrique concentré et ce à des températures n'excédant pas les 80 °C, seuls des oligomères de faibles degrés de polymérisation (variant entre 2 et 7) sont obtenus. Cependant, il est important de mentionner que l'utilisation de l'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) à la place d'HCl conduit à une dépolymérisation plus importante et que les degrés de polymérisation des chitooligosaccharides dépendent fortement de la température de réaction.<sup>140</sup>

Les méthodes présentées ci-dessus donnent accès à des chitooligosaccharides déprotégés. Ces hydrolyses présentent toutefois deux principaux inconvénients : les faibles rendements en

<sup>140</sup> a) K. Nagasawa, Y. Tohira, Y. Inoue, N. Tanoura, *Carbohydr. Res.* **1971**, 18, 95-102; b) K. Nagasawa, N. Tanoura, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, 20, 157-162.

oligomères et la difficulté de purification de ces oligomères, qui s'avèrent difficiles car déprotégés. Une alternative repose sur l'acétolyse qui conduit aux oligomères protégés, plus facilement isolables et manipulables que leurs analogues non acétylés.

### **II.A.2. via une réaction d'acétolyse**

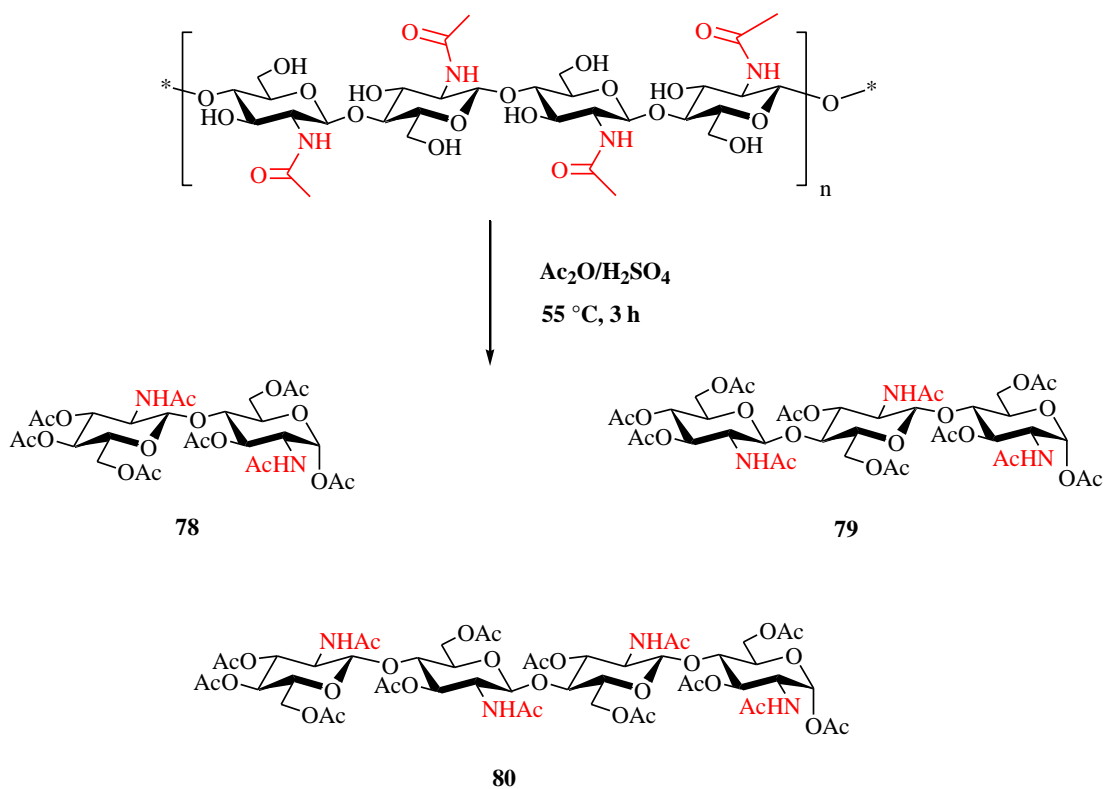
La réaction d'acétolyse de la chitine n'est pas une réaction triviale. Même si les réactifs utilisés sont identiques, à savoir un mélange acide sulfurique-anhydride acétique, les rendements et la distribution des fragments dépendent fortement de la forme de la chitine utilisée et des conditions opératoires (température et temps de réaction). Malgré cela, cette réaction est bien documentée dans la littérature car elle permet d'obtenir des chitooligosaccharides en une seule étape.<sup>141</sup> Dans la majorité des cas, seuls les rendements en chitobiose peracétylé (DP2) sont indiqués et n'excèdent pas les 9%. Les seules études relatant l'isolement des oligomères de taille différente ont été rapportées par Delmotte et al.<sup>142</sup> puis par Inaba et al.<sup>143</sup> Le procédé utilisé par Inaba consiste à faire réagir la chitine avec un mélange Ac<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7.7/1 v/v) pendant une nuit à température ambiante. Le mélange est ensuite chauffé à 55 °C pour 3 heures. La séparation des différents chitooligosaccharides peracétylés est réalisée sur une colonne Sephadex® LH-20. A partir de 100g de chitine, 6.1 g (3.6%) de chitobiose peracétylé **78**, 5.4g (3.4%) de chitotriose peracétylé **79** et 3.7g (2.4%) de chitotétraose peracétylé **80** ont été isolés (Schéma 63).

---

<sup>141</sup> a) M. Bergmann, L. Zervas, E. Silberkweit, *Ber.* **1931**, *64*, 2436-2440; b) S. A. Barker, A. B. Foster, M. Stacey, J. M. Webber, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2218-2227; c) T. Osawa, *Carbohydr. Res.* **1966**, *1*, 435-443; d) M. Spinola, R. W. Jeanloz, *J. Biol. Chem.* **1970**, *245*, 4158-4162; e) M. Schaban, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **1971**, *19*, 311-318; f) R. Otson, C. Reyes-Zamora, J. Y. Tang, C. S. Tsai, *Can. J. Biochem.* **1973**, *51*, 1-6; g) S.-I. Nishimura, H. Kuzuhara, Y. Takiguchi, K. Shimahara, *Carbohydr. Res.* **1989**, *194*, 223-231; h) R. Chang, A. R. Yeager, N. S. Finney, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 39-41; i) M. Mathiselvam, A. Srivastava, B. Varghese, S. Pérez, *Carbohydr. Res.* **2013**, *380*, 37-44.

<sup>142</sup> F. M. Delmotte, M. L. P. Monsigny, *Carbohydr. Res.* **1974**, *36*, 219-226.

<sup>143</sup> T. Inaba, T. Ohgushi, Y. Iga, E. Hasegawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1597-1603.



### Schéma 63

Kuzuhara et coll.<sup>144</sup> ont suivi un protocole d'acétolyse légèrement modifié par rapport à celui d'Inaba pour produire principalement le chitobiose **78**. L'acétolyse a été réalisée sur de la chitine colloïdale, obtenue par traitement de la chitine avec de l'acide chlorhydrique concentré (C = 12 M) sous ultra-sons. 80g de chitine colloïdale ont été ensuite traitées par un mélange Ac<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10/1 v/v) à 55 °C pendant 3 heures. La solution homogène résultante est laissée réagir pour 36 h supplémentaires à 35 °C. La purification du mélange conduit à 20 g de chitobiose **78** soit un rendement de 15%. Les auteurs mentionnent également un rendement brut de 10% pour le chitotriose peracétylé. C'est à l'heure actuelle le rendement le plus élevé en chitobiose peracétylé provenant de la dégradation de l'α-chitine.

Kurita et al.<sup>145</sup> ont utilisé la  $\beta$ -chitine, extraite de calmar (*Ommastrephes bartrami*), pour la production de chitooligosaccharides. La  $\beta$ -chitine est caractérisée par un arrangement plus lâche des chaînes principales (i.e. moins de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les chaînes comparé à l'  $\alpha$ -chitine) ce qui lui confère des propriétés de solubilité plus élevées comparées à celles de la forme  $\alpha$ . La comparaison entre les deux allomorphes est résumée dans le tableau suivant :

<sup>144</sup> S.-I. Nishimura, H. Kuzuhara, Y. Takiguchi, K. Shimahara, *Carbohydr. Res.* **1989**, *194*, 223-231.

<sup>145</sup> K. Kurita, K. Tomita, S. Ishii, S.-I. Nishimura, K. Shimoda, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1993**, *31*, 2393-2395.

	Conditions réactionnelles				Rendement des COS (%)			
	T (°C)	t (h)	T (°C)	t (h)	DP1	DP2	DP3	DP4
<b>β-chitine</b>	55	0.5	35	24	6	17	15	8
	55	1	35	24	7	16	10	7
<b>α-chitine</b>	55	1	35	24	12	14	17	6

**Tableau 8**

Les auteurs ont observé que la β-chitine est complètement solubilisée dans le milieu en moins de 20 minutes alors que 50-70 minutes sont nécessaires pour l'homogénéisation de la solution en présence d'α-chitine. Ils se sont également aperçus que la réaction d'acétolyse de la β-chitine était reproductible, ce qu'ils attribuent à la différence de solubilité entre les deux allomorphes. Plus le temps de dissolution est long, plus la partie déjà solubilisée dans le milieu sera dégradée pour donner la *N*-acétylglucosamine peracétylée.

## **II.B. Autres méthodes de dépolymérisation**

La dépolymérisation enzymatique est principalement induite par des chitinases et chitosanases.<sup>146</sup> Les enzymes ont la particularité d'être très spécifiques mais, malheureusement, peu d'entre elles sont commerciales ce qui rend leur utilisation limitée. Pour palier ce problème, une mixture d'enzymes moins spécifiques comme les lysozymes, glycanases et lipases ont été reportées pour la dégradation du chitosane pour conduire aux oligomères de degré de polymérisation supérieur à 6.<sup>147</sup> Un champignon (*Lecanicillium fungicola*) a été également utilisé comme source de chitinase pour produire des chitooligosaccharides à partir de la chitine.<sup>148</sup>

Une étude montre également que certaines substances radioactives comme le <sup>60</sup>Co, par émission de rayonnement gamma, pouvaient dépolymériser le chitosane en oligomères de faible poids moléculaire.<sup>149</sup>

## **II.C. Synthèse de chitooligosaccharides par réaction d'acétolyse**

Le but de notre thèse était d'essayer de valoriser la biomasse et plus particulièrement la chitine. Afin d'obtenir des oligomères de tailles bien définies, nous avons choisi de dépolymériser sélectivement la chitine commerciale par une réaction d'acétolyse. Comme nous venons de le voir, cette approche conduit à la formation de produits complètement protégés ce qui nous facilitera leur manipulation.

<sup>146</sup> F. Shahidi, R. Abuzaytoun, *Adv. Food. Nutr. Res.* **2005**, 49, 93-135.

<sup>147</sup> J. C. Cabrera, P. Van Cutsem, *Biochem. Eng. J.* **2005**, 25, 165-172.

<sup>148</sup> L. Ramírez-Coutiño, M. d. C. Marín-Cervantes, S. Huerta, S. Revah, K. Shirai, *Process Biochem.* **2006**, 41, 1106-1110.

<sup>149</sup> R. Yoksan, M. Akashi, M. Miyata, S. Chirachanchai, *Radiat. Res.* **2004**, 161, 471-480.

Au laboratoire, nous avons utilisé un protocole légèrement modifié d'acétylyse nous permettant de nous affranchir de préparer de la chitine colloïdale, chitine donnant les meilleurs rendements. Notre dépolymérisation contrôlée débute donc par un chauffage à 55 °C d'une suspension de 60 g de chitine dans un mélange  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$  (10/1 v/v) pour une durée de 3 h. Ce chauffage permet probablement de dégrader une partie de la chitine la rendant plus soluble dans le milieu. Nous avons préalablement observé que la température et la durée de la réaction influaient fortement la dépolymérisation sélective de la chitine en chitooligosaccharides. En effet, un chauffage et un temps de réaction prolongés conduit majoritairement au monomère de *N*-acétylglucosamine peracétylée. Le mélange est donc laissé seulement 16 h à température ambiante. Si des résidus solides persistent, un court chauffage d'une heure à 55 °C est appliqué ce qui permet une homogénéisation de la solution. Après neutralisation, une purification sur gel de silice réalisée par un système de purification automatisé (CombiFlash®) nous permet d'isoler cinq fractions de manière efficace et rapide. Le gradient de chromatographie que nous avons mis au point permet de séparer l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **81** de la *N*-acétylglucosamine peracétylée  $\alpha$  **82** (DP1). Les trois fractions suivantes correspondent respectivement aux dimère, trimère et tétramère accompagnés de leur produits secondaires, les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturé <sup>150</sup> correspondants. Ces impuretés sont éliminées soit par recristallisation dans une solution MeOH/Et<sub>2</sub>O pour le dimère et trimère soit par précipitation pour le tétramère. Les oligomères dont le degré de polymérisation est supérieur à 4 ne peuvent pas être séparés mais sont tout de même isolés (sixième fraction).<sup>151</sup>

---

<sup>150</sup> E. W. Thomas, *Carbohydr. Res.* **1973**, 26, 225-226.

<sup>151</sup> Ce protocole modifié a été initialement mis au point dans le laboratoire par Aurélien Alix.

		DP1	DP2	DP3	
Chitine	$\xrightarrow{\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4}$	6.5%	13.1%	8.2%	Lot 1
(60g)	3 h à 55 °C $\longrightarrow$ 16 h à t.a	2.5%	4.1%	1.7%	Lot 2



Schéma 64

Dans les conditions optimisées, 60 g de chitine aboutit à 13.2 g de **78** (13.1%), 7.8 g de **79** (8.2%) et 6 g de **80** (6.5%) sans oublier la présence du monomère peracétylé **82** (6.96 g, 6.1%).<sup>152</sup> Cette réaction conduit aux produits thermodynamiquement les plus stables de configuration  $\alpha$  sur le sucre réducteur.

Nous avons réalisé plusieurs fois cette réaction et nous avons remarqué que les rendements varient en fonction du lot de chitine. En effet, les rendements isolés avec ce nouveau lot sont respectivement de 2.5% de DP1 (2.9 g), 4.1% DP2 (4.12 g) et 1.7% DP3 (1.62 g). Par contre, le DP4 n'a pas été isolé vu que ce substrat n'a pas été considéré pour notre projet d'organocatalyse ou pour les réactions de glycosylation induites par micro-ondes. L'utilisation de chloroforme comme solvant d'extraction, à la place du dichlorométhane, n'a pas permis améliorer les résultats.

Quoiqu'il en soit, il est important de noter que notre approche présente l'avantage d'accéder à des chitooligomères de degré de polymérisation DP2, DP3 et DP4 en une seule étape avec des rendements supérieurs à ceux obtenus dans la littérature.

Afin d'obtenir une petite bibliothèque d'organocatalyseurs, nous avons choisi de fonctionnaliser la position anomérique par une réaction de glycosylation.

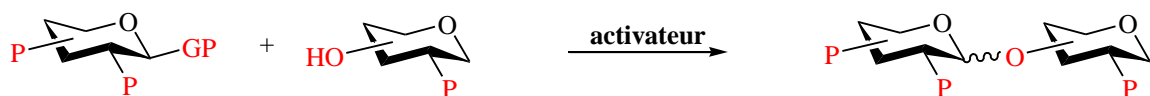
### III. Etudes des réactions de glycosylation sous activation micro-ondes

Cette partie sera divisée en trois parties. Les deux premières parties résumeront le principe des réactions de glycosylation et notamment celles réalisées sous activation micro-ondes. La dernière partie présentera nos principaux résultats.

<sup>152</sup> G. Despras, A. Alix, D. Urban, B. Vauzeilles, J.-M. Beau, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2014**, 53, 11912–11916.

### III.A. Principe des réactions de glycosylation

La réaction de glycosylation représente une des réactions fondamentales en chimie organique notamment dans la synthèse d'oligosaccharides. Elle permet de lier soit deux unités saccharidiques entre elles soit une unité saccharidique à une partie aglycone. La liaison glycosidique est formée par un déplacement nucléophile entre un groupe partant (GP) du donneur de glycosyle avec le groupement hydroxyle de l'accepteur de glycosyle. Les autres fonctions sur le donneur et l'accepteur sont temporairement masquées par des groupements protecteurs (P). Ces réactions sont le plus souvent effectuées en présence d'un activateur: promoteur ou catalyseur (Schéma 65)<sup>153</sup>.



Donneur de glycosyle (D)    Accepteur de glycosyle (A)

**liaison 1,2-cis ou/et 1,2-trans**

P= groupement protecteur

GP= groupe partant

### Schéma 65

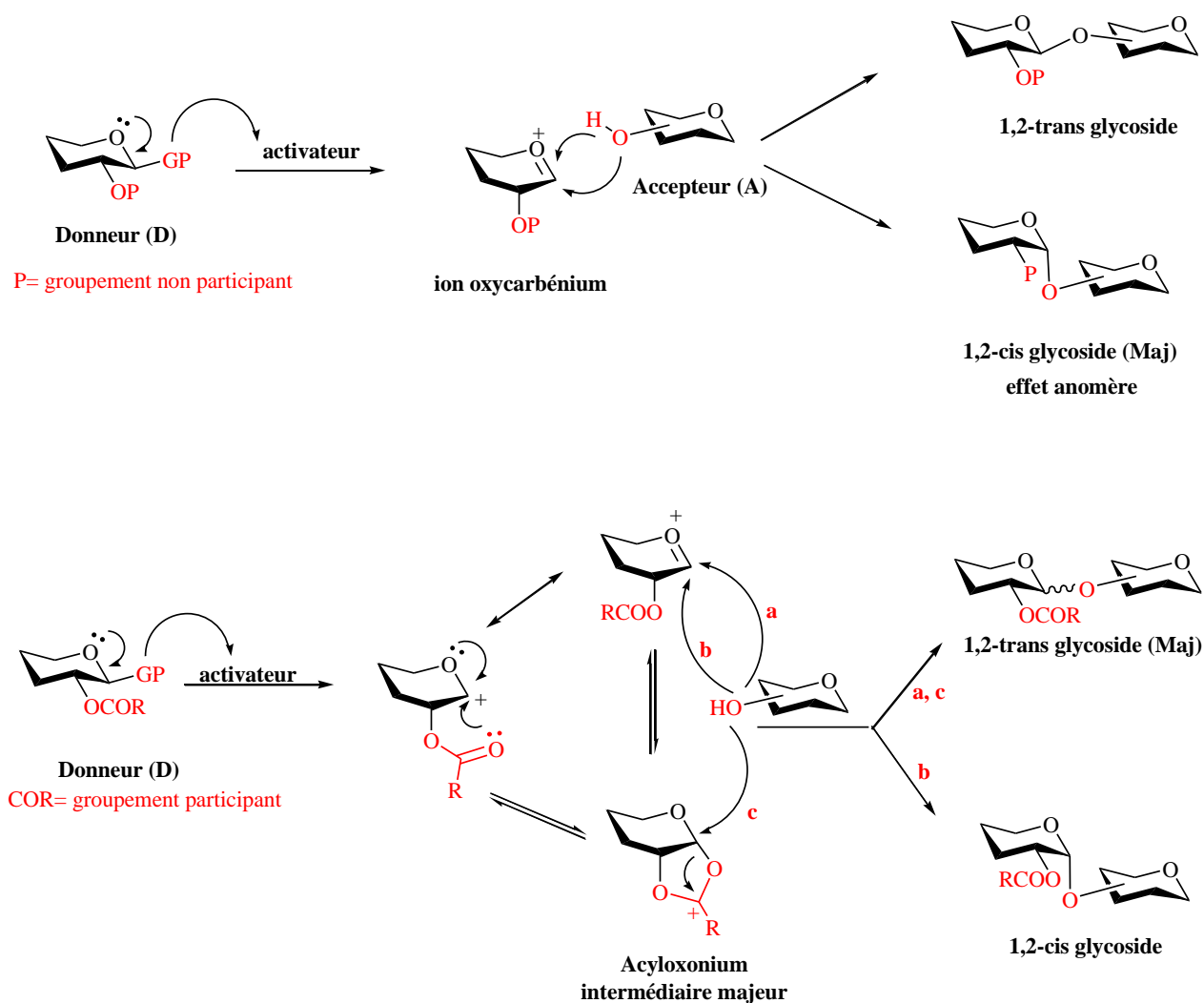
La stéréosélectivité de la réaction de couplage est déterminée par la nature du groupement protecteur en position 2 du donneur. En présence d'un groupe participant, tel un acétate, les glycosides 1,2-trans sont obtenus d'une manière stéréosélective. Par contre, dans le cas où le groupement en position 2 est non-participant, de type éther par exemple, un mélange de deux diastéréoisomères est souvent obtenu. La stéréosélectivité de la réaction dépend, dans ce cas, de nombreux facteurs comme la température, la nature du solvant,....

Le mécanisme des réactions de glycosylation est souvent complexe: en effet les deux types de substitutions nucléophiles de type S<sub>N</sub>1 et S<sub>N</sub>2 peuvent coexister. Cependant, le schéma 66 représente le mécanisme le plus communément admis.<sup>154</sup>

<sup>153</sup> A. V. Demchenko, “General Aspects of the Glycosidic Bond Formation” in *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, A.V. Demchenko, Eds., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2008**.

<sup>154</sup> L. K. Mydock, A. V. Demchenko, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 497-510.

## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes



**Schéma 66**

Dans tous les cas, un promoteur va activer le groupe partant en position anomérique. Le départ de ce dernier est favorisé par la délocalisation du doublet anti-liant de l'oxygène endocyclique aboutissant ainsi à la formation de l'ion oxycarbénium. Dans le cas d'un donneur ne possédant pas de groupement participant en position 2, l'attaque du nucléophile (accepteur) peut se faire sur les deux faces du carbone anomère hybridé  $sp^2$  pour donner un mélange de glycosides 1,2-trans et 1,2-cis. Même si le produit  $\alpha$  thermodynamiquement est favorisé en raison de l'effet anomère,<sup>155</sup> une quantité non négligeable de produit cinétique  $\beta$  est présente. Divers facteurs tels que la température, le solvant, le promoteur, l'encombrement stérique, les groupements protecteurs, la conformation ou les groupes partants peuvent alors influencer la stéréosélectivité de la réaction de glycosylation.<sup>156</sup>

<sup>155</sup> I. Tvaroška, T. Bleha, in *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Vol. 47 (Eds.: R. S. Tipson, H. Derek), Academic Press, 1989, pp. 45-123.

<sup>156</sup> a) A. V. Demchenko, *Synlett* **2003**, 1225-1240; b) A. V. Demchenko, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 35-79.



Dans le cas où le donneur possède un groupement participant, tel un acétate, benzoate ou phtalimide, l'ion oxycarbénium est en équilibre avec une structure bicyclique, appelée acyloxonium. La formation de cet intermédiaire réactionnel empêche alors toute attaque du nucléophile par la face  $\alpha$  conduisant exclusivement au glycoside 1,2-trans (voie c). Dans certains cas, lorsque les nucléophiles sont peu réactifs par exemple, le produit 1,2-cis peut être également obtenu. La formation de ce produit minoritaire s'explique par le piégeage de l'ion oxycarbénium, en équilibre avec l'acyloxonium.

### **III.B. Réactions de glycosylation assistée par les micro-ondes**

Compte-tenu du grand nombre de publications sur les activations micro-ondes, nous intéresserons uniquement aux réactions de glycosylation impliquant des dérivés de la *N*-acétylglucosamine ou de la *N*-acétylgalactosamine.

#### **III.B.1. L'activation micro-ondes en chimie organique**

Le chauffage par micro-ondes est une méthode très intéressante pour les applications chimiques et est devenu une source d'énergie non conventionnelle largement utilisée.<sup>157</sup> La synthèse organique activée par micro-ondes est caractérisée par l'accélération spectaculaire des réactions, conséquence d'un chauffage rapide, des rendements plus élevés, des conditions de réaction plus douces et des temps de réaction plus courts peuvent être obtenus permettant une amélioration de nombreuses réactions.<sup>158</sup> Ce mode d'activation permet également d'effectuer des réactions qui ne se produisent pas par chauffage conventionnel. L'effet du chauffage rapide ne peut pas expliquer à lui seul ce phénomène, ce qui a conduit plusieurs auteurs à postuler l'existence d'un "effet micro-ondes".<sup>159</sup> Par conséquent, l'accélération ou la modification de la réactivité et de la sélectivité pourraient s'expliquer par un effet spécifique du rayonnement et non pas seulement que par un effet thermique. L'activation micro-ondes est donc une combinaison d'effets thermiques résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique (la surchauffe, les points chauds et le chauffage sélectif) et d'effets non thermiques (i.e. interaction du matériau avec le champ des micro-ondes, similaires à l'effet thermique).

#### **III.B.2. Réactions de glycosylation par activation micro-ondes**

Peu d'études ont été réalisées sur les réactions de glycosylation assistées par micro-ondes impliquant des dérivés de la *N*-acétylglucosamine ou *N*-acétylgalactosamine. Mukhopadhyay et coll.<sup>160</sup> ont démontré que l'acide sulfurique supporté sur de la silice (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-silice) est un bon promoteur pour la réaction de glycosylation entre la  $\beta$ -*N*-acétylglucosamine peracétylée **83** et différents alcools aliphatiques ou aromatiques (Tableau 9).

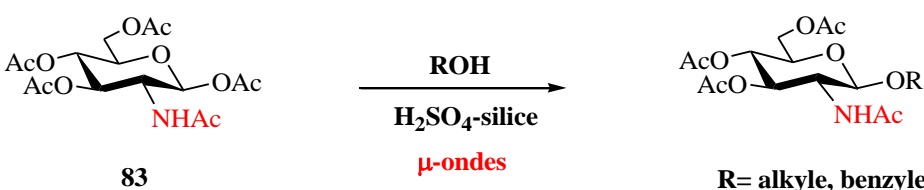
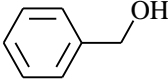
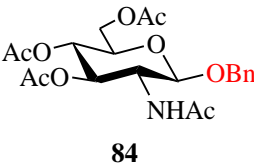
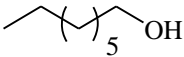
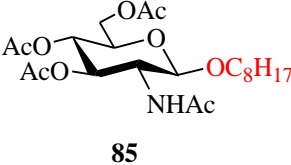
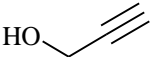
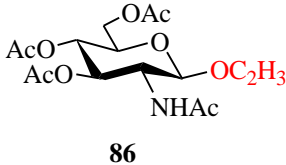
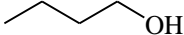
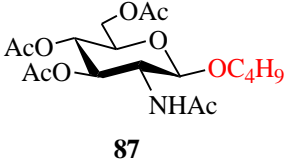
<sup>157</sup> C. O. Kappe, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1127-1139.

<sup>158</sup> Ü. Yılmaz, H. Küçükbay, S. Deniz, N. Şireci, *Molecules* **2013**, 18, 2501-2517.

<sup>159</sup> A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164-178.

<sup>160</sup> S. Mandal, N. Sharma, B. Mukhopadhyay, *Synlett* **2009**, 3111-3114.

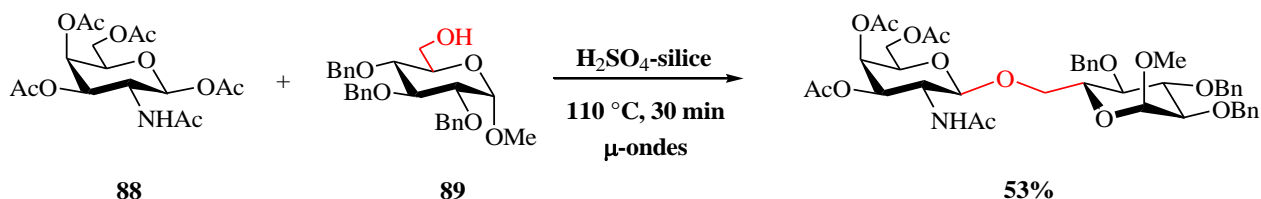
## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes

			
entrée	ROH	produit	Rdt (%)
1		 84	85
2		 85	81
3		 86	74
4		 87	83

**Tableau 9**

Les conditions optimales utilisent le 1,2-dichloroéthane (DCE) comme solvant avec une température de chauffage de 110 °C et un temps de réaction qui n'excède pas les 30 minutes. Lors des réactions, l'accepteur est utilisé en défaut. Les rendements de glycosylation sont élevés et seuls les  $\beta$ -glycosides sont isolés. Cette stéréosélectivité s'explique par la présence d'un groupement participant en position 2 du donneur.

Le champ d'application de cette méthode a ensuite été étendu à d'autres types de donneurs comme la *N*-acétylgalactosamine peracétylée **88**. Nous présentons dans le schéma ci-dessous, la réaction en présence d'un accepteur glycosidique possédant une fonction alcool sur la position 6 (Schéma 67).

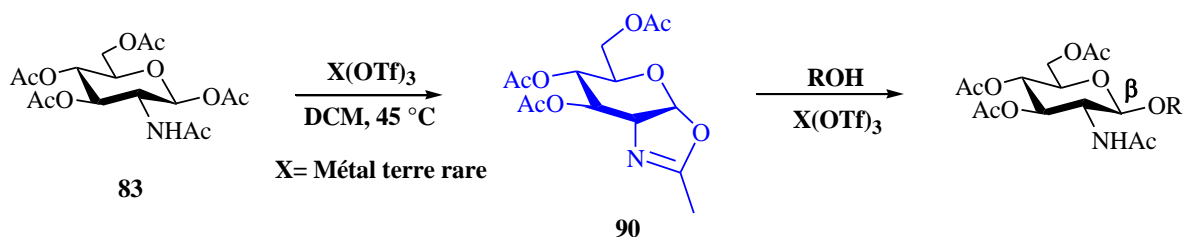


**Schéma 67**

Dans ce cas, une diminution du rendement est observée mais cette réaction reste un exemple significatif de la formation stéréosélective d'une liaison glycosidique  $\beta$ -1,6.

L'intérêt de cette méthode réside principalement dans le faible coût du promoteur et du fait qu'il peut être facilement séparé du milieu réactionnel par simple filtration.

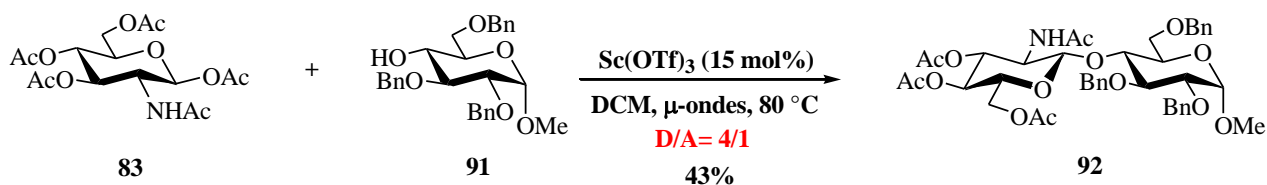
D'autre part, des réactions similaires ont été réalisées par Jensen et *coll.*<sup>161</sup> en utilisant des promoteurs tels que des triflates de terres rares comme acide de Lewis (e.g.  $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , etc....). Les tests préliminaires, réalisés en chauffage classique, ont montré que le triflate de scandium était le meilleur promoteur. Une étude mécanistique a mis en évidence la formation d'un intermédiaire réactionnel, l'oxazoline **90**. Le promoteur acide catalyse d'abord la formation de cette entité avant l'attaque nucléophile sur la face  $\beta$  (Schéma 68).



**Schéma 68**

La transposition au chauffage micro-ondes s'est révélée être bénéfique : les rendements de glycosylation ont été augmentés tout en diminuant les temps de réaction. Par exemple, le disaccharide **90** a été obtenu avec un rendement de 21% par chauffage classique dans le dichlorométhane à reflux pendant 72 h. La même réaction sous activation micro-ondes a permis d'augmenter le rendement à 43% et de diminuer considérablement le temps de réaction (16 h) même si la température du milieu était différente ( $80^\circ\text{C}$ ).

<sup>161</sup> H. Christensen, M. S. Christiansen, J. Petersen, H. H. Jensen, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3276-3283.



L'activité catalytique des triflates de terres rares a amené l'équipe de Beau et *coll.* à tester le triflate de fer,  $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2 \text{ DMSO}$ , comme promoteur. Ce promoteur, à faible coût, s'est révélé performant dans les réactions impliquant des accepteurs de type glycosidique (Tableau 10).<sup>162</sup>

entrée	donneur	accepteur	produit	Rdt (%)
1 <sup>a</sup>	83	<p style="text-align: center;">91</p>	<p style="text-align: center;">92</p>	20
2	83	<p style="text-align: center;">93</p>	<p style="text-align: center;">95</p>	70
3	83	<p style="text-align: center;">94</p>	<p style="text-align: center;">96</p>	76

<sup>a</sup> Conditions expérimentales: D/A= 2/1,  $\mu$ -ondes, DCM, 80 °C, 15 mol%  $\text{Fe}(\text{OTf})_3 \cdot 6,2 \text{ DMSO}$ , 2 éq. TTBP

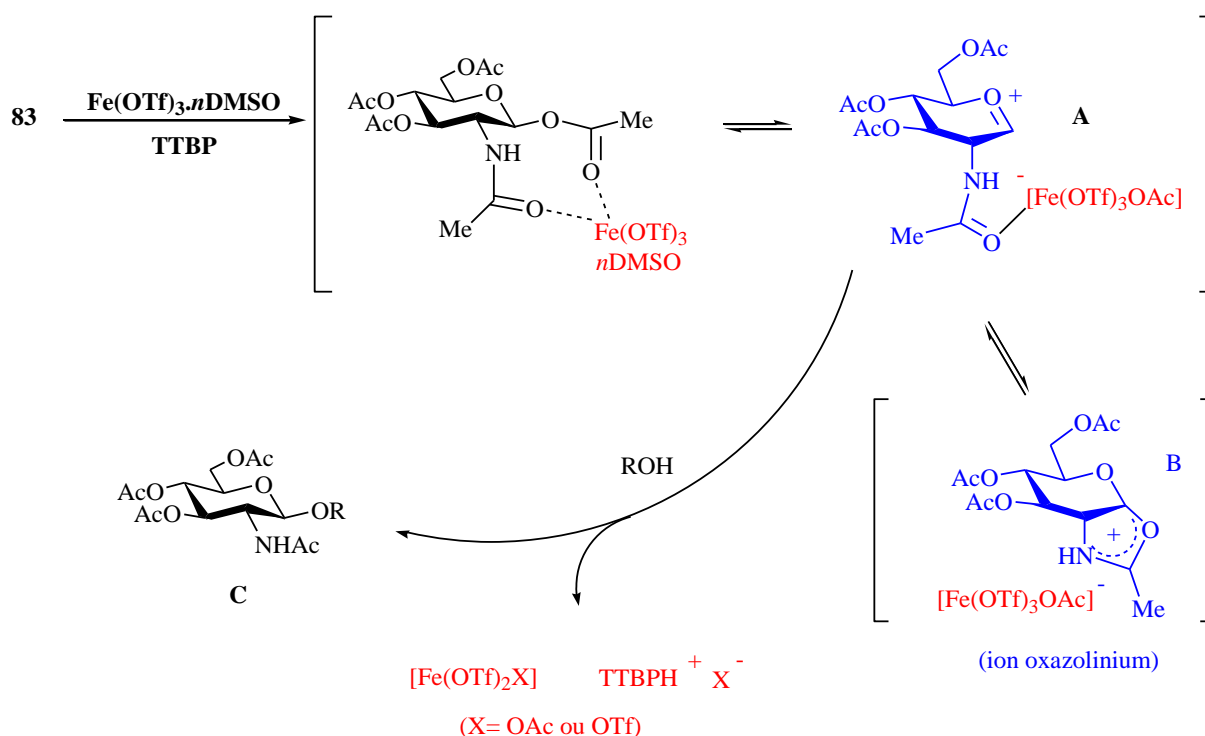
**Tableau 10**

Ainsi des disaccharides  $\beta$ -1,3,  $\beta$ -1,4 et  $\beta$ -1,6 ont pu être obtenus avec des rendements variant de 20 à 76%. L'ajout d'une base azotée, la 2,4,6-tri-tert-butylpyrimidine (TTBP), a eu pour conséquence d'augmenter les rendements des réactions et de minimiser la dégradation du donneur et de l'accepteur, surtout lorsque les accepteurs possédaient des groupements silylés. Le temps des réactions de glycosylation sous irradiation micro-ondes ne dépasse pas les 3 heures.

<sup>162</sup> A. Stévenin, F.-D. Boyer, J.-M. Beau, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1699-1702.

## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes

Les auteurs ont réalisé une série d'expériences qui montrent que la réaction ne transite pas forcément par un intermédiaire oxazolinium et proposent donc le mécanisme suivant :



Une précomplexation du triflate de fer aux groupements carbonyles des fonctions acétamide et acétate de la position anomérique facilite le départ du groupe partant. Selon les auteurs, la face  $\beta$  de l'oxycarbenium serait encombrée par la présence du catalyseur, qui serait sans doute encore complexé au groupement acétamide, obligeant ainsi une attaque du nucléophile sur la face  $\alpha$ . Ces synthèses sous irradiation micro-ondes ont aussi été appliquées aux dérivés de la *N*-acétylgalactosamine et les mêmes auteurs ont montré que l'irradiation micro-ondes peut être substituée par une approche de chimie en flux continu.<sup>163</sup>

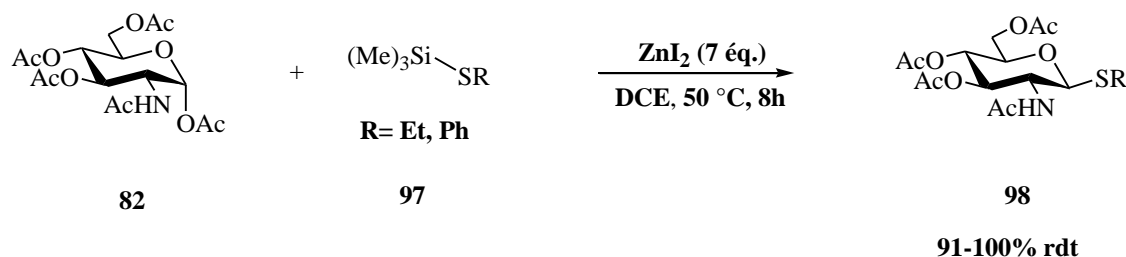
Ces exemples de réactions assistées par micro-ondes utilisent cependant comme donneurs la *N*-acétylglucosamine peracétylée de configuration  $\beta$ , anomère plus réactif que son analogue  $\alpha$ . Comme nous l'avons vu précédemment, l'acétolyse de la chitine conduit exclusivement aux produits thermodynamiquement les plus stables ( $\alpha$ ). Nous avons voulu connaître la réactivité de ces produits vis-à-vis d'une activation micro-ondes.

<sup>163</sup> A. Xolin, A. Stévenin, M. Pucheault, S. Norsikian, F.-D. Boyer, J.-M. Beau, *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 992-1000.

### **III.C. Etudes des réactions de glycosylation impliquant la *N*-acétylglucosamine peracétylée sous micro-ondes**

#### **III.C.1. Résultats préliminaires**

Dans la littérature, la *N*-acétylglucosamine peracétylée **82** n'a pas été largement utilisée comme donneur compte-tenu de sa faible réactivité. Les quelques exemples de réactions de *O*-glycosylations sous chauffage classique que nous avons trouvés nécessitent une activation par un acide de Lewis à une température supérieure à 40 °C et un temps de réaction très long.<sup>164</sup> De plus, Buskas et *al.* ont rapporté que ce composé pouvait également réagir avec un excès de triméthyl(phénylthio)silane ou le triméthyl(éthylthio)silane **97** (4 éq.), en présence de ZnI<sub>2</sub> comme promoteur, à 50 °C, pour conduire exclusivement au  $\beta$ -thioglycoside **98** avec d'excellents rendements.<sup>165</sup>



**Schéma 71**

Nous avons voulu savoir si une activation micro-ondes ne pourrait pas nous permettre de fonctionnaliser la position anomère des produits de dépolymérisation de la chitine permettant ainsi d'obtenir des catalyseurs se différenciant par leur partie aglycone.

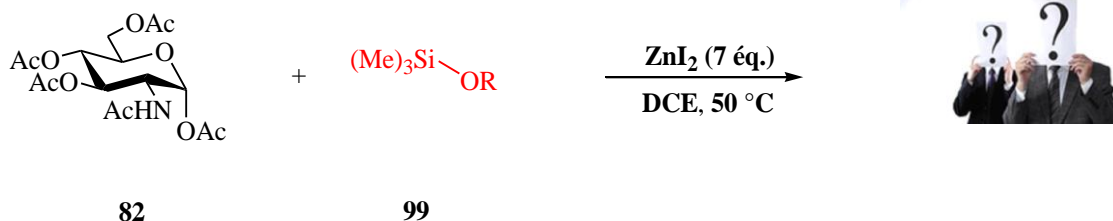
#### ***III.C.1.a. Réactions en présence d'alcools silylés***

Nous nous sommes d'abord intéressés à étudier la réactivité du donneur **82** vis-à-vis d'alcools silylés **99** dans les conditions mentionnées dans le schéma 71.

<sup>164</sup> a) B. Bhatt, R. Böhm, P. S. Kerry, J. C. Dyason, R. J. M. Russell, R. J. Thomson, M. von Itzstein, *J. Med. Chem* **2012**, 55, 8963-8968; b) J.-L. de Paz, R. Ojeda, Á. G. Barrientos, S. Penadés, M. Martín-Lomas *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 149-158.

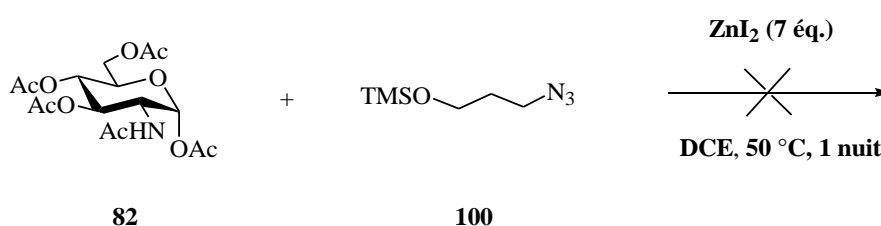
<sup>165</sup> T. Buskas, P. J. Garegg, P. Konradsson, J.-L. Maloisel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2187-2194.

## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes



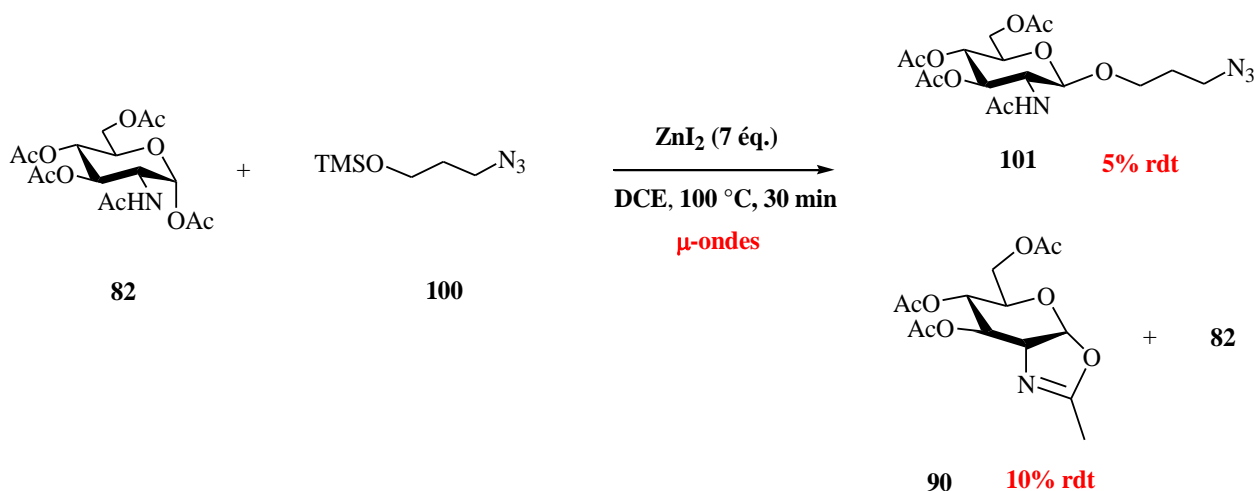
**Schéma 72**

Un chauffage classique d'une solution de **82** et d'alcool silylé **100**, en présence de  $\text{ZnI}_2$ , n'a pas fourni de produits de glycosylation même après une nuit. Seuls les produits de départ ont été récupérés avec un sous-produit résultant de la désilylation de **100**.



**Schéma 73**

Les réactions ont alors été réalisées dans un réacteur micro-ondes de type CEM DISCOVER®. Parmi le mélange complexe de produits, le  $\beta$ -glycoside **101**, l'oxazoline **90**, et le donneur **82** sont obtenus. Nous avons pu estimer par RMN du mélange brut les rendements en produit de glycosylation et en oxazoline, qui sont respectivement de 5 et 10%.



**Schéma 74**

Il est clairement visible qu'une partie du  $\text{ZnI}_2$  se décompose pour donner de l'iode moléculaire ( $\text{I}_2$ ), dont la couleur pourpre dans le DCE peut être « décolorée » en traitant avec une solution de thiosulfate de sodium ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ). Le remplacement de  $\text{ZnI}_2$  par  $\text{ZnCl}_2$  n'a pas permis d'améliorer les résultats.

## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes

De même, l'utilisation d'autres promoteurs, comme  $\text{CuBr}_2$  ou  $\text{SnCl}_2$ , s'est révélée infructueuse (Schéma 75).

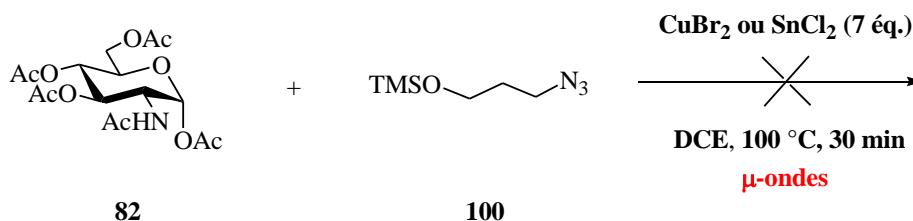


Schéma 75

Comme les résultats préliminaires ont montré que les promoteurs zinciques étaient capables de catalyser la réaction de glycosylation, nous avons décidé d'utiliser le triflate de zinc ( $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ), pensant que la présence d'un groupe fortement électroattracteur comme le triflate pourrait accroître le caractère acide de Lewis du centre métallique. De plus, l'accepteur **100** a été remplacé par un autre qui ne contient pas de groupements labiles comme l'azoture ( $-\text{N}_3$ ) susceptibles de se décomposer sous l'effet de la chaleur.<sup>166</sup> L'accepteur que nous avons choisi est simplement le n-butanol silylé **104** synthétisé par la réaction entre le n-butanol **102** et l'hexaméthylidisilazane (HMDS) **103** en présence de triflate de triméthylsilyle comme catalyseur.<sup>167</sup>

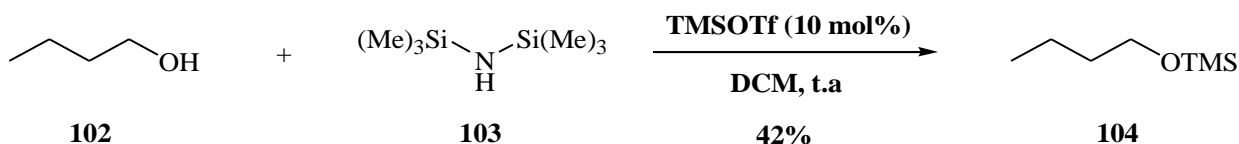


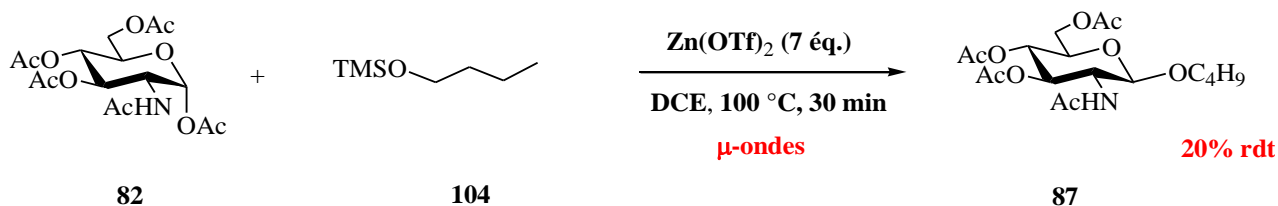
Schéma 76

La réaction entre la *N*-acétylglucosamine peracétylée et un excès de butanol silylé (4 équ.), en présence d'un excès de  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  sous irradiation micro-ondes, a permis d'isoler le produit de glycosylation **87** avec un rendement isolé de 20%.

<sup>166</sup> a) H. Bock, R. Dammel, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5261-5269; b) H. Bock, R. Dammel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 504-526.

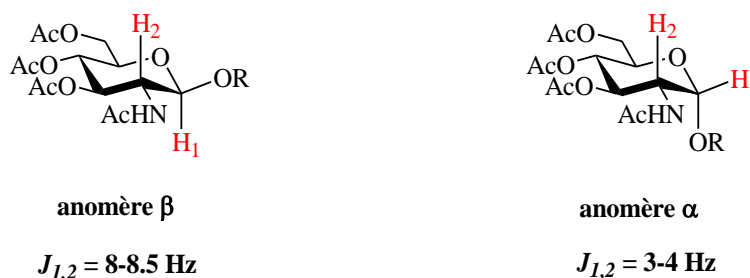
<sup>167</sup> A. A. Joseph, V. P. Verma, X.-Y. Liu, C.-H. Wu, V. M. Dhurandhare, C.-C. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 744-753.





**Schéma 77**

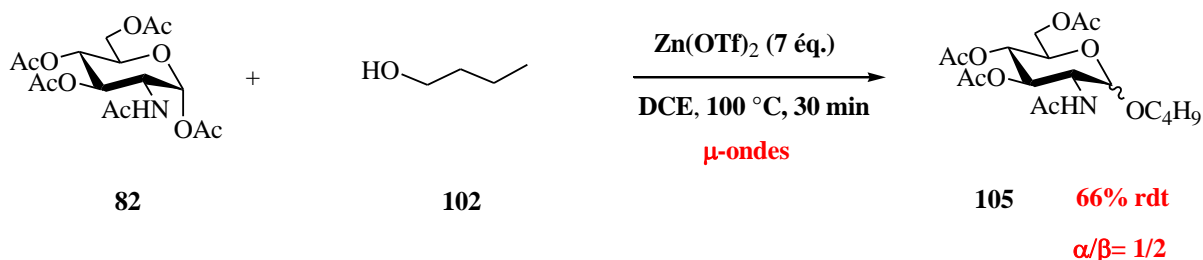
La détermination de la constante de couplage entre les protons H-1 et H-2 ( $J_{1,2}$ ), réalisée par analyse spectroscopique en RMN  $^1\text{H}$ , nous a permis de clairement identifier l'isomère formé. En effet, la valeur que nous avons trouvée est de l'ordre de 8 Hz confirmant ainsi la relation 1,2-*trans* des substituants (Schéma 78). Cette stéréosélectivité est en accord avec la présence d'un groupement participant en position 2 du sucre donneur.



**Schéma 78**

### **III.C.1.b. Réactions en présence d'alcools non protégés**

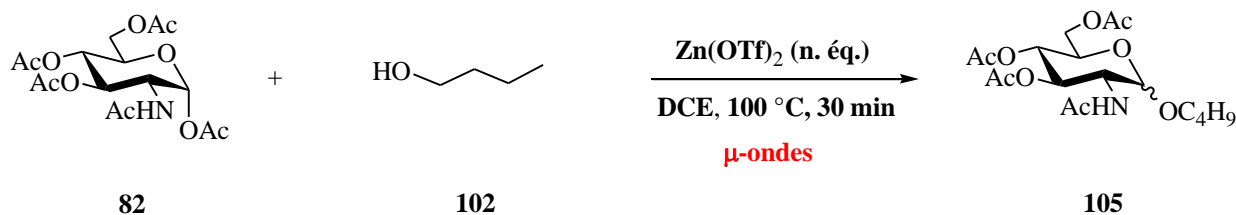
Les résultats obtenus avec les alcools protégés sous forme d'éthers silylés n'étant pas très concluants, nous avons décidé d'utiliser directement les alcools. Dans les mêmes conditions que précédemment, les produits de glycosylation ont été isolés avec un rendement de 66% mais, cette fois, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport, estimé par analyse RMN du proton, de 1/2 en faveur de l'isomère  $\beta$ .



**Schéma 79**

## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes

Jusqu'à présent, un large excès de promoteur avait été utilisé. Le tableau suivant résume les principaux résultats de glycosylation en fonction de la quantité du promoteur.



entrée	Zn(OTf) <sub>2</sub> (n. éq)	α/β	Rdt (%)
1	7	1/2	66
2	1	2.3/1	83
3	0.2	1/1.9	57

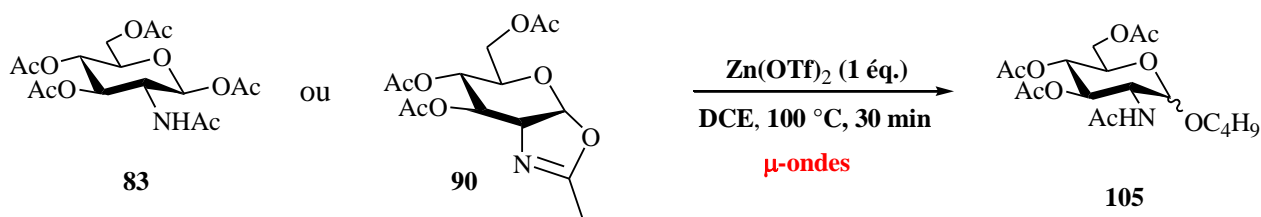
**Tableau 11**

L'utilisation de 0,2 équivalent de promoteur (entrée 3, Tableau 11) conduit aux produits de glycosylation avec un rendement modéré de 57%. L'augmentation de la quantité de promoteur à 1 équivalent permet une augmentation significative du rendement à 83% (entrée 2). Dans ces conditions, le rapport diastéréoisomérique est en faveur de l'anomère  $\alpha$  suggérant une anomérisation *in situ*. Par contre, en présence d'un grand excès de promoteur (entrée 1), le rapport diastéréoisomérique est en faveur du composé  $\beta$ . Ce résultat surprenant pourrait être expliquée par la formation d'agrégats dûs à la complexation du  $\text{ZnI}_2$  aux oxygènes du sucre **82** empêchant ainsi l'isomérisation.

Afin d'évaluer l'influence de l'activation micro-ondes, l'expérience correspondant à l'entrée 2 du tableau a été effectuée sous chauffage classique à 100 °C. Dans ces conditions, seul le produit de glycosylation de configuration  $\alpha$  a été isolé avec un rendement de 9%. Ces résultats indiquent donc que l'activation par les micro-ondes permet d'augmenter les vitesses de réaction et les rendements.

Les conditions optimales, à savoir l'utilisation d'un équivalent de  $\text{Zn(OTf)}_2$  dans le 1,2-dichloroéthane à 100 °C, ont été utilisées pour des réactions de glycosylation impliquant deux autres donneurs, l'oxazoline **90** et la *N*-acétylglucosamine peracétylée  $\beta$  **83**. Le tableau 12 montre les différents résultats obtenus en présence de butanol.

## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes



entrée	donneur	$\alpha/\beta$	Rdt (%)
1	82	2.3/1	83
2	90	1/2	73
3	83	2.5/1	81

**Tableau 12**

Les résultats montrent que, sous ces conditions, l'anomère  $\alpha$  est aussi réactif que l'anomère  $\beta$ . L'oxazoline **90** est également convertie en glycoside **105**. Mais dans ce dernier cas, l'anomère  $\beta$  est majoritaire. La prédominance de cet isomère est probablement due au fait que l'attaque du nucléophile en début de réaction ne peut se faire sur la face  $\beta$  de l'oxazoline.

### III.D. Optimisation des réactions

Les résultats obtenus avec le triflate de zinc nous ont motivé à tester différents catalyseurs afin d'essayer de diminuer la quantité de promoteur sans induire une chute importante de rendement.

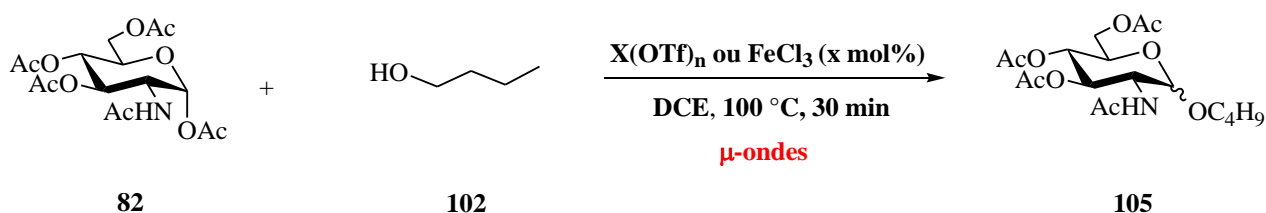
#### III.D.1. Influence du catalyseur

Parmi les catalyseurs testés, notre attention s'est portée sur le triflate de cuivre(II), connu pour promouvoir les réactions de glycosylation.<sup>168</sup> De plus, le laboratoire a une certaine expertise avec ce catalyseur, utilisé notamment pour la protection orthogonale et régiosélective de glucopyranosides par catalyse tandem.<sup>169</sup> Les résultats sont présentés ci-dessous :

<sup>168</sup> H. Yamada, T. Hayashi, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 581-585.

<sup>169</sup> A. Français, D. Urban, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8662-8665.

## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes



entrée	X(OTf) <sub>n</sub>	x mol%	α/β	Rdt (%)
1	Zn(OTf) <sub>2</sub>	20	1/1.9	57
2	Cu(OTf) <sub>2</sub>	20	1/0	70
3	Cu(OTf) <sub>2</sub>	15	13/1	69
4	Cu(OTf) <sub>2</sub>	5	2.6/1	94
5	Yb(OTf) <sub>3</sub>	5	1/5	33
6	FeCl <sub>3</sub>	15	1/2.4	35

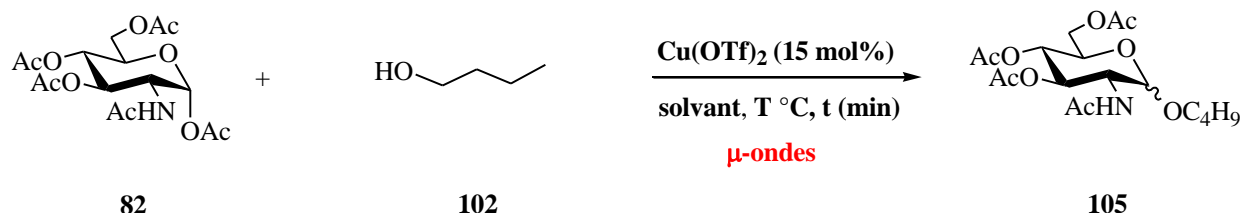
**Tableau 13**

Le Cu(OTf)<sub>2</sub> s'est révélé être un meilleur promoteur que le Zn(OTf)<sub>2</sub> dans la réaction de glycosylation entre la *N*-acétylglucosamine peracétylée α et le butanol (entrées 1 et 2) en terme de rendement. Il est important de noter que la stéréosélectivité de la réaction est également inversée et seul l'anomère α est isolé. La diminution de la quantité de triflate de cuivre(II) conduit à une augmentation significative du rendement mais malheureusement le rapport diastéréoisomérique en faveur de l'isomère α diminue. De plus, nous avons observé que lorsque la charge catalytique en Cu(OTf)<sub>2</sub> est importante, une partie du donneur se dégrade. L'utilisation du triflate d'ytterbium ou du chlorure ferrique, comme promoteurs, se sont révélés moins performants. Les rendements sont plus faibles qu'avec le triflate de cuivre(II) dans les mêmes conditions. Il est important de noter que les produits de glycosylations 1,2-trans sont isolés majoritairement avec ces promoteurs contrairement au triflate de cuivre(II).

En conclusion, il s'est avéré que le triflate de cuivre(II) peut promouvoir efficacement les réactions de glycosylation impliquant la *N*-acétylglucosamine peracétylée α sous activation micro-ondes. A notre connaissance, cela représente le seul exemple d'activation non conventionnelle de ce composé. Cette approche présente un double avantage à savoir un temps de réaction réduit (de plus de 12h à 30 minutes) et l'obtention majoritaire de glycosides de configuration α en présence d'un groupement acétamide en position 2.

### III.D.2. Influences des autres paramètres

Nous avons donc adopté le  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  comme promoteur pour la suite de notre étude. Pour des raisons pratiques, nous avons étudié l'influence des autres paramètres, tels que la température, le solvant et le temps de réaction, en présence de 15% d'activateur.



entrée	t (min)	T °C	solvant	$\alpha/\beta$	Rdt (%)
1	30	60	DCE	0/1	6
2	30	80	DCE	1/7	21
3	30	80	THF	1/0	7
4	30	100	DCE	13/1	69
5	40	100	DCE	20/1	58

**Tableau 14**

La réaction, effectuée dans le 1,2-dichloroéthane, est sensible aux changements de la température. En effet, à 60 °C ou 80 °C, la réaction est très lente puisque 6% ou 21% de produits désirés sont isolés (entrées 1 et 2). La température optimale est de 100°C. Une augmentation du temps de réaction à 40 min conduit à une chute de rendement significatif ; dans ces conditions, nous avons observé des réactions de désacétylation du donneur. Afin de palier ce problème, nous avons ajouté une base non nucléophile, la TTBP (1.3 éq.), afin de tamponner le milieu. L'addition de cette base conduit à une augmentation considérable du temps de réaction puisque seulement 21% de produits glycosylés ont été isolés. De plus, l'utilisation d'un solvant plus polaire comme le THF ne permet pas d'améliorer les résultats.

Il est important de signaler qu'une expérience témoin de l'entrée 5 a été réalisée sous chauffage classique. Seul le produit glycosylé de configuration  $\beta$  a été isolé avec un rendement faible de 12%.

## *Réactions de glycosylation par activation micro-ondes*

Suite à cette étude, nous avons opté pour les conditions qui représentent un bon compromis entre rendement de réaction, rapport diastéréoisomérique et charge catalytique c'est à dire 15 mol% de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  dans le 1,2-dichloroéthane à 100 °C pendant 40 minutes. Dans nos conditions, l'accepteur est utilisé en excès (4 équivalents).

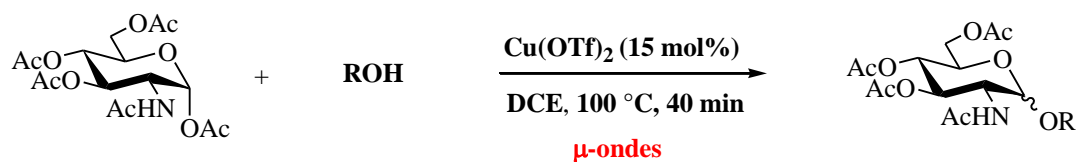
### **III.E. Extension à d'autres accepteurs**

Notre approche a été ensuite étendue à différents accepteurs tels que des alcools aliphatiques ou alcools dérivés d'unités glycosidiques et des dérivés soufrés.

#### **III.E.1. Résultats avec les alcools**

Le tableau suivant résume les principaux résultats.

*Réactions de glycosylation par activation micro-ondes*



entrée <sup>a</sup>	ROH	produit	α/β	Rdt (%)
1		<b>106</b>	6/1	63
2		<b>107</b>	14/1	38
3		<b>108</b>	2.5/1	43
4		<b>109</b>	22/1	71
5		<b>110</b>	1/0	32
6		<b>111</b>	12/1	70
7		<b>101</b>	0/1	10
8		<b>112</b>	10/1	57
9		<b>113</b>	1/0	77

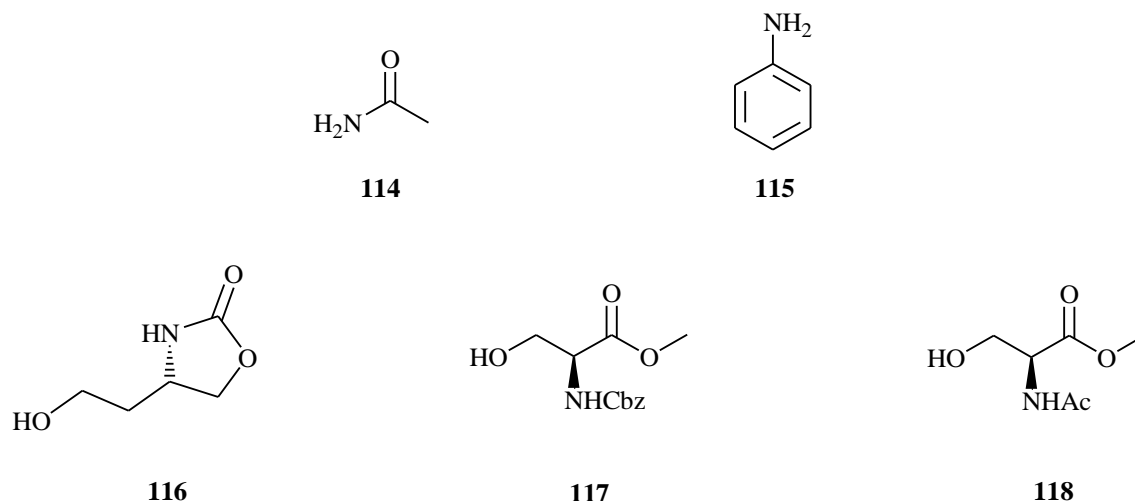
<sup>a</sup> D/A= 1/4

**Tableau 15**

D'une manière générale, les réactions de glycosylation sous activation micro-ondes tolèrent de nombreux accepteurs. Les rendements sont en moyenne acceptables et les rapports diastéréoisomériques sont nettement en faveur de l'anomère de configuration  $\alpha$ . Les meilleurs rendements et rapports diastéréoisomériques sont obtenus avec les alcools secondaires comme le cyclohexanol (entrée 4, 71%) et le (+)-menthol (entrée 9, 77%). Par contre, un très faible rendement est observé avec les alcools portant des groupements thermiquement labiles comme le 3-azido-1-propanol (entrée 7, 10%) qui peut se dégrader durant la réaction. La faible réactivité du phénol (entrée 5, 32%) peut être expliquée par les propriétés électroniques des composés aromatiques. Le doublet libre présent sur l'atome d'oxygène du phénol est engagé dans la mésomérie avec le noyau phényle et par conséquent ce doublet anti-liant est moins disponible pour l'attaque nucléophile.

Il est important de noter que la réaction se révèle très stéréosélective lorsque le (+)-menthol et le phénol sont utilisés comme entités nucléophiles avec la formation exclusive de l'anomère  $\alpha$ .

Nous avons ensuite voulu diversifier les accepteurs en testant des nucléophiles oxygénés possédant d'autres groupements fonctionnels (e.g. amide, ester, etc...) ainsi que des nucléophiles aminés dans le but d'accéder à des *N*-glycosides, constituants des protéoglycanes, des glycoprotéines, des peptidoglycanes et des glycolipides dans les systèmes biologiques.<sup>170</sup> Ces accepteurs sont présentés dans le schéma 80.



**Schéma 80**

Parmi ces espèces nucléophiles, seuls les composés dérivés de la L-sérine **117** et **118** ont été synthétisés. Ils sont obtenus, à partir de l'ester méthylique de la L-sérine, par simple

<sup>170</sup> S. Xiang, J. Ma, B. K. Gorityala, X.-W. Liu, *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 2957-2959.





Les accepteurs **114-118** ont été ensuite testés dans la réaction de glycosylation dans les conditions optimales. Malheureusement, aucun produit de glycosylation n'est formé. Une augmentation du temps de réaction, pouvant atteindre les 5 heures, n'a pas permis d'obtenir les produits désirés. Afin d'expliquer ce résultat, nous pouvons supposer que le catalyseur est complexé par les autres groupements fonctionnels le rendant ainsi inactif (Schéma 82).

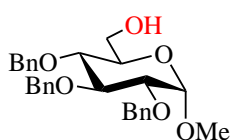


### III.E.2. Résultats avec les alcools dérivés de sucres

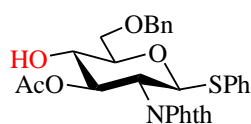
Afin d'accéder à des oligosaccharides, nous avons étudié la réactivité de quelques accepteurs dérivés de sucres représentés dans le schéma ci-dessous.

<sup>171</sup> M. Iwashita, K. Makide, T. Nonomura, Y. Misumi, Y. Otani, M. Ishida, R. Taguchi, M. Tsujimoto, J. Aoki, H. Arai, T. Ohwada, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5837-5863.

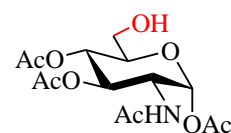
<sup>172</sup> C. Salomé, E. Salomé-Grosjean, K. D. Park, P. Morieux, R. Swendiman, E. DeMarco, J. P. Stables, H. Kohn, *J. Med. Chem.* **2009**, 53, 1288-1305.



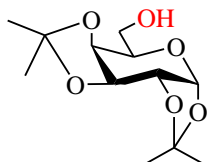
**89**



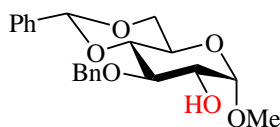
**120**



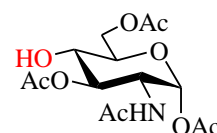
**121**



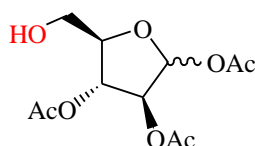
**122**



**123**



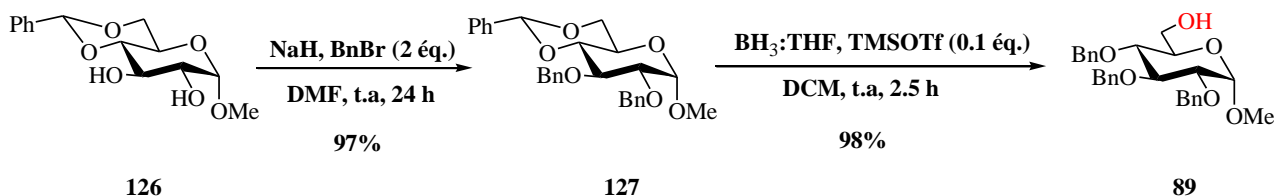
**124**



**125**

**Schéma 83**

Des hydrates de carbone dérivés du glucose, galactose et glucosamine diversement protégés ont été envisagés. La diversité des groupements protecteurs nous permettra d'évaluer la réactivité de chacun. Certains de ces accepteurs avaient été synthétisés au laboratoire et m'ont été gracieusement offerts. Seuls les composés **125** et **89** ont été élaborés selon des protocoles décrits dans la littérature. L'alcool **89** est obtenu en deux étapes à partir du méthyl 4,6-*O*-benzylidène glucopyranoside **126**. Une réaction benzylation en présence de BnBr et NaH suivie de l'ouverture réductrice et régiosélective de l'acétal par traitement au borane en présence du triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) permettent d'obtenir l'alcool en position 6.<sup>173</sup>



**Schéma 84**

<sup>173</sup> J. Kalikanda, Z. Li, *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 2380-2383.

D'un autre côté, trois étapes sont nécessaires pour l'obtention du dérivé d'arabinose **125**. L'installation d'un groupement trityle permet de protéger temporairement l'alcool primaire de l'arabinose **128**. Une réaction de peracétylation suivie de l'hydrolyse acide du groupement trityle conduisent au composé désiré **125** (Schéma 85).<sup>174</sup>

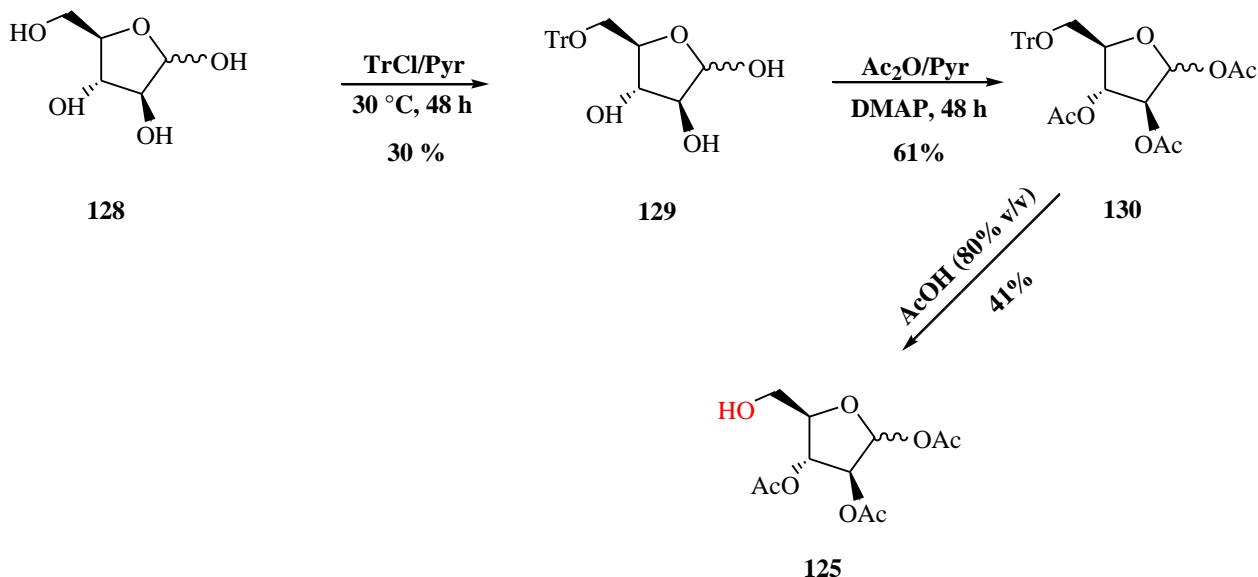


Schéma 85

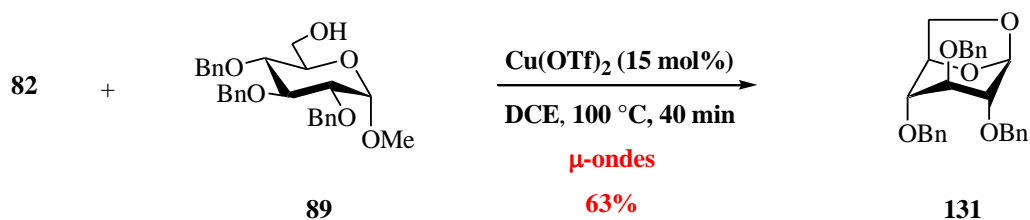
Ces accepteurs sont soumis aux conditions réactionnelles de glycosylation sous activation micro-ondes en présence de la *N*-acétylglucosamine peracétylée  $\alpha$ . Ces conditions utilisent toujours un excès d'accepteur ( $\text{D/A} = 1/4$ ) sauf pour la réaction impliquant le composé **123** où une quantité équimolaire de donneur et d'accepteur sont utilisés.

Malheureusement, les réactions de glycosylation se sont révélées infructueuses avec les accepteurs **120**, **121**, **123**, **124** et **125** après irradiation sous micro-ondes durant 40 minutes à  $100^\circ\text{C}$  dans le DCE. Compte-tenu de la dégradation du composé **123**, la réaction est stoppée au bout de 12 minutes. La réaction en présence de l'accepteur **121** a été répétée avec un temps prolongé de 2h10. Ce composé ne s'est pas montré plus réactif malgré la présence d'une fonction alcool primaire. Ce sucre est toutefois considéré comme désarmé (par la présence des groupements acétyles) ce qui diminue fortement la nucléophilie de l'alcool. En présence de sucres armés comme l'accepteur **89**, les produits de glycosylation ne sont toujours pas observés et seul le produit 1,6-anhydro est isolé avec un rendement de 63%. Cette structure bicyclique a été également obtenue par chauffage classique de **89** en présence de fer(III).<sup>175</sup>

<sup>174</sup> I. A. Smellie, S. Bhakta, E. Sim, A. J. Fairbanks, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2257-2266.

<sup>175</sup> P.-M. Åberg, B. Ernst, *Acta Chem. Scand.* **1994**, 48, 228-233.

## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes



### Mécanisme:

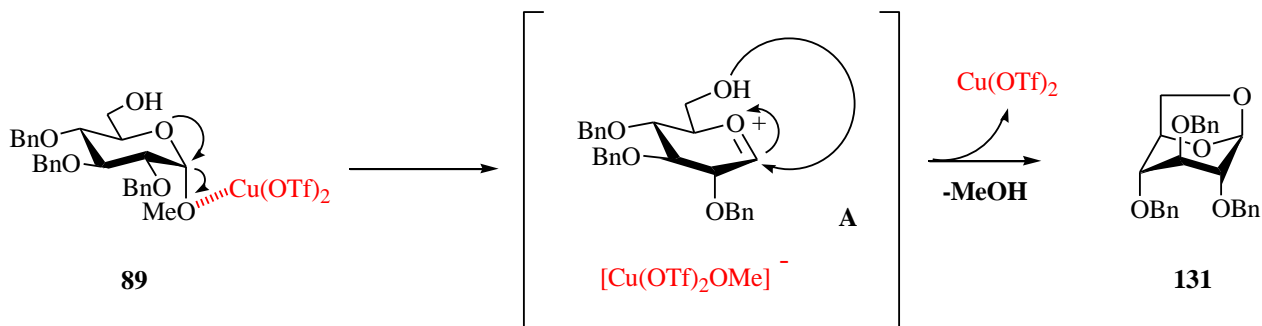


Schéma 86

Ce produit résulterait de l'attaque intramoléculaire de l'alcool primaire sur le carbone anomère de l'oxycarbenium, intermédiaire résultant de l'activation du groupement méthoxy par le triflate de cuivre(II).

La formation de 1,6-anhydro est également observée lorsque que la réaction est conduite avec le composé **122** (Schéma 87).

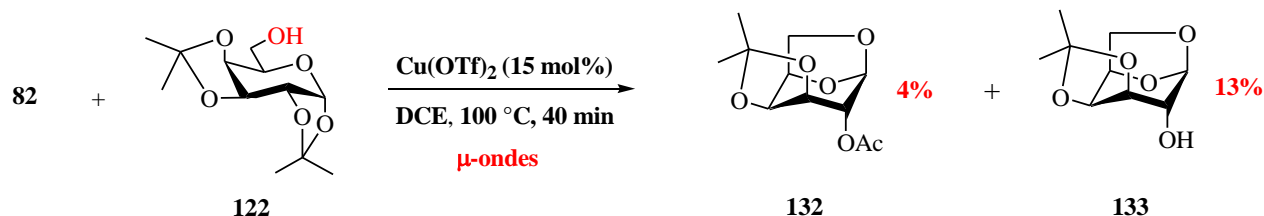


Schéma 87

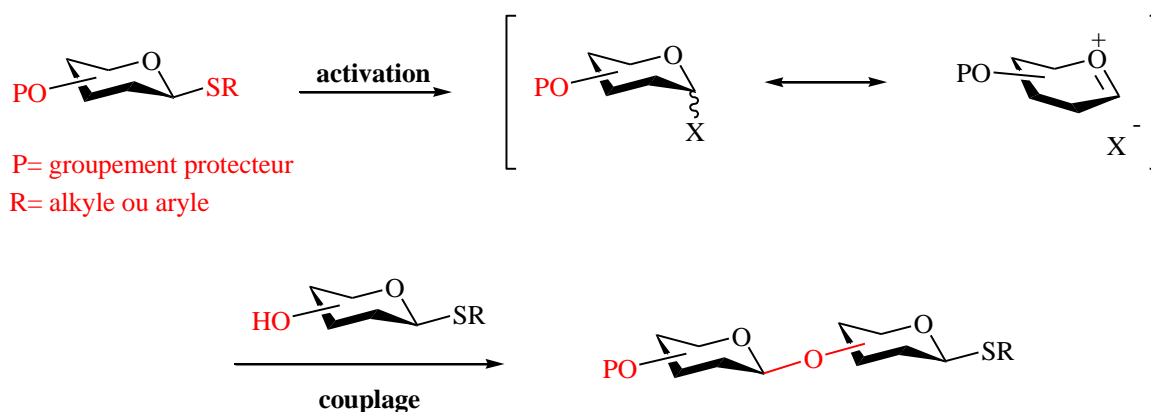
Dans ces conditions, deux composés sont isolés avec des rendements faibles. Ils résultent de la succession de deux réactions : l'hydrolyse de l'acétal cyclique 1,2 suivie de la formation du 1,6-anhydro selon le même type de mécanisme que celui proposé dans le schéma 86. La formation du produit acétylé provient, quant à lui, d'une réaction ultérieure de transestérification avec les groupements acétates du donneur. En effet, nous observons des réactions de désacétylation du composé **82**.

Ces deux derniers résultats démontrent que le triflate de cuivre(II) active, dans notre cas, préférentiellement les accepteurs de glycosyle armés que la *N*-acétylglucosamine peracétylée  $\alpha$ .

En conclusion, les réactions de glycosylation sous activation micro-ondes impliquant la *N*-acétylglucosamine peracétylée  $\alpha$ , catalysées par le triflate de cuivre(II), se révèle efficace seulement en présence d'alcools aliphatiques et ne peut pas être étendue à la synthèse d'oligosaccharides. A notre connaissance, c'est le premier exemple d'activation par les micro-ondes de dérivés de la *N*-acétylglucosamine peracétylée  $\alpha$ . Il est également important de noter que les produits de glycosylation possèdent une configuration  $\alpha$  et ce malgré la présence de l'acétamide en position 2.

### III.E.3. Résultats avec les dérivés soufrés

La présence de groupements thio-alkyle ou aryle offre une protection temporaire de la position anomérique intéressante, car ils peuvent facilement être activés pour conduire à la synthèse d'oligosaccharides.<sup>176</sup> Un exemple simplifié de glycosylation itérative avec les thioglycosides est représenté dans le schéma 88.<sup>177</sup>



**Schéma 88**

L'étape d'activation peut être effectuée par différents types d'activateurs, comme la combinaison *N*-iodosuccinimide (NIS)-acide trifluorométhanesulfonique (TfOH), le trifluorométhanesulfonate de méthyle (MeOTf), le triflate de phénylsélényle (PhSeOTf), le triflate de diméthylthiométhylsulfonium (DMTST) ou l'association diphénylsulfoxyde-Tf<sub>2</sub>O (Ph<sub>2</sub>SO-Tf<sub>2</sub>O).<sup>178</sup>

La synthèse de thioglycosides par notre approche micro-ondes paraît attractive au vu de leur importance en chimie des sucres. Trois accepteurs soufrés ont été utilisés (Tableau 16).

<sup>176</sup> P. Fügedi, P. Garegg, H. Lönn, T. Norberg, *Glycoconjugate J.* **1987**, 4, 97-108.

<sup>177</sup> S. Yamago, T. Yamada, T. Maruyama, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2145-2148.

<sup>178</sup> Pour une revue, voir: J. D. C. Codee, R. E. J. N. Litjens, L. J. van den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 769-782.

## Reactions de glycosylation par activation micro-ondes

entrée	RSH	produit	α/β	Rdt (%)
1		<b>134</b>	2.1/1	53
2		<b>135</b>	1/6	37
3		<b>136</b>	1/2.6	40

Tableau 16

Les rendements sont acceptables et varient de 37 à 53%. Cependant les rapports diastéréoisomériques sont plus faibles que ceux observés en présence de leurs analogues oxygénés.

### III.F. Mécanisme de la réaction de glycosylation

Afin de proposer un mécanisme, quelques expériences complémentaires ont été réalisées.

L'activation micro-ondes, dans les mêmes conditions, du glucose peracétylé de configuration α n'a pas conduit aux produits de glycosylation désirés. Seul le produit de départ a été récupéré. Ce résultat indique clairement que la fonction acétamide joue un rôle important dans la chélation avec le promoteur.

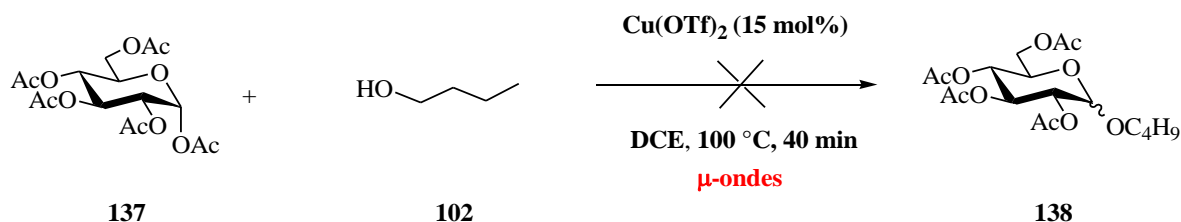
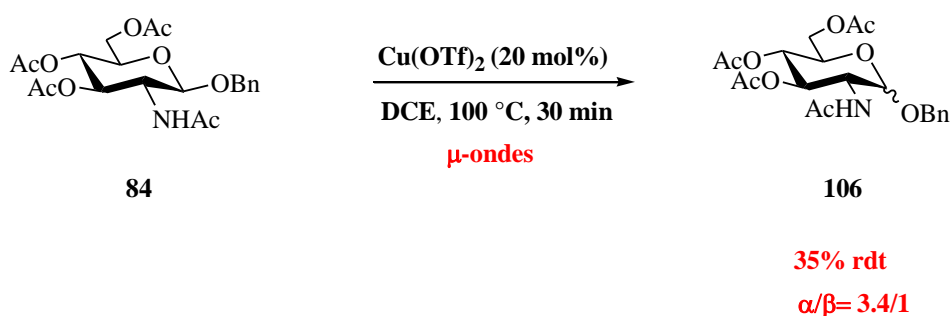


Schéma 89

## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes

De plus, d'un point de vue expérimental, un suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince (CCM) révèle, dès le début de la réaction, la formation du produit  $\beta$ -glycosylé qui ensuite s'isomérise en anomère  $\alpha$ . Nous n'avons jamais observé la formation de l'oxazoline et ce même au début de la réaction. La formation de cette espèce est plus difficile dans notre cas que pour la *N*-acétylglucosamine  $\alpha$  car les groupements acétamido et acétate ont une relation 1,2-cis.

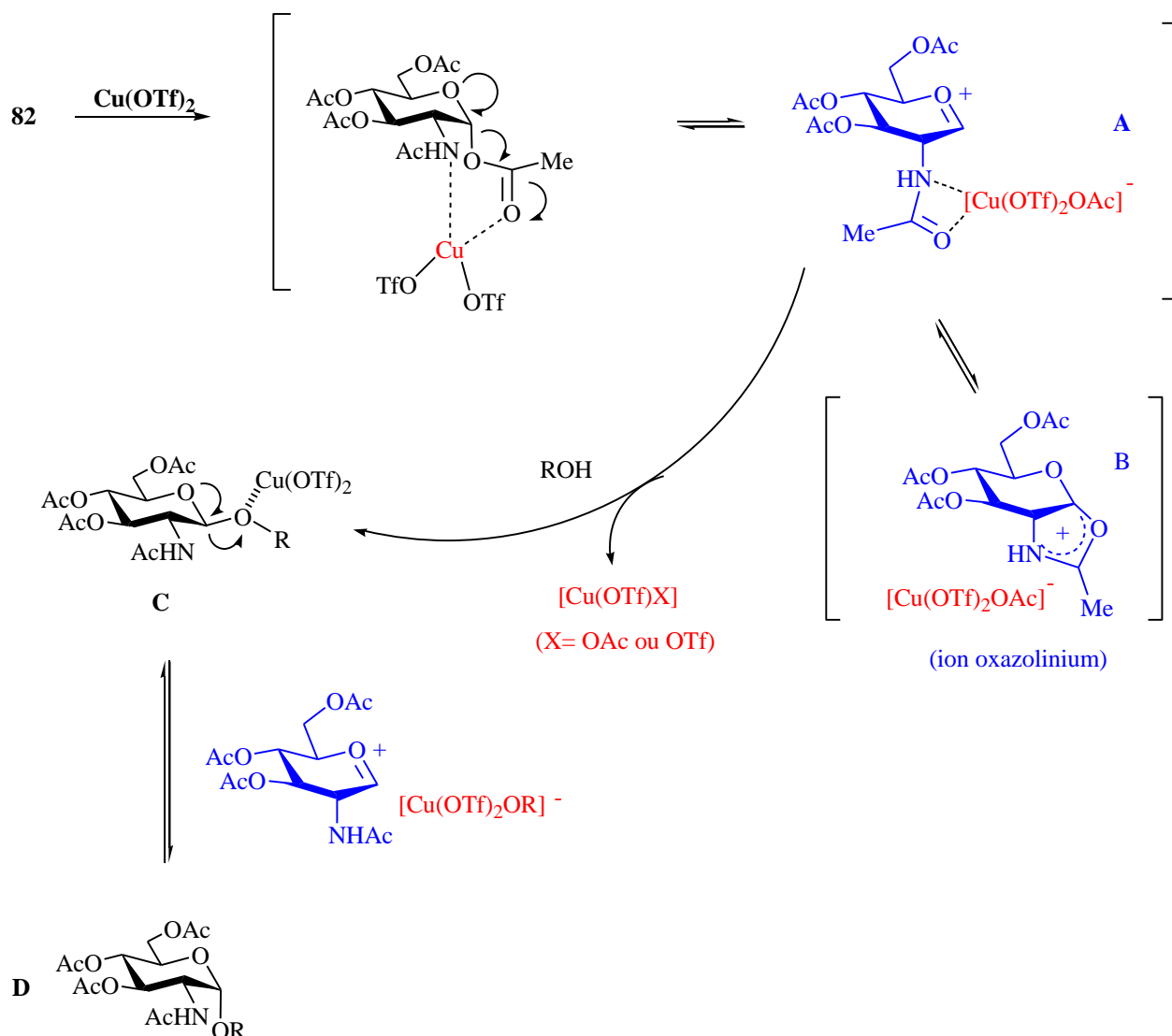
Afin de vérifier que le triflate de cuivre(II) pouvait promouvoir la réaction d'anomérisation, le produit de  $\beta$ -glycosylation **84** est chauffé sous irradiation micro-ondes en présence de 20 mol% de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ . A la fin de la réaction, un mélange de glycosides est isolé avec un rendement de 35% dans un rapport  $\alpha/\beta = 3.4/1$ .



**Schéma 90**

La réaction de glycosylation entre la *N*-acétylglucosamine peracétylée  $\alpha$  et le *n*-butanol **102** a été également réalisée en présence de 30 mol% d'acide triflique ( $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ), sous assistance des micro-ondes pendant 40 min. Aucun produit de glycosylation n'a été observé et seuls le produit de départ et des produits de désacétylation ont été isolés. Nous pouvons donc supposer que, même si le triflate de cuivre(II) peut relarguer de l'acide triflique, celui ne peut pas catalyser la réaction. Le triflate de cuivre(II) est donc bien le promoteur de la réaction.

Suite à ces résultats, nous proposons le mécanisme suivant en prenant un alcool comme entité nucléophile:



produit thermodynamique

**Schéma 91**

Le mécanisme est semblable à celui proposé par Beau et *al.*<sup>162</sup> Dans un premier temps, l'atome de cuivre de l'acide de Lewis serait chélaté à l'oxygène du groupement acétate anomérique et à l'azote de la fonction acétamide présent sur la position C-2. L'augmentation de l'électrophilie du groupement acétate fait de lui un bon groupe partant, qui est accentué par la délocalisation du doublet non liant de l'oxygène endocyclique. Cela a pour conséquence la formation de l'ion oxycarbénium sous forme d'une paire d'ions **A**, probablement en équilibre avec l'ion oxazolinium **B**. A ce stade, le nucléophile, présent dans le milieu, peut attaquer les deux intermédiaires **A** ou **B**. Il est très difficile de déterminer quel intermédiaire sera préférentiellement attaqué. Cependant, l'attaque du nucléophile sur l'oxazolinium **B** ne peut se faire que sur la face  $\beta$  conduisant aux produits de glycosylation  $\beta$ . Nous pensons également que l'attaque du nucléophile sur l'intermédiaire **A** s'effectue sur la même face due à l'encombrement du catalyseur complexé à la fonction acétamide. Dans les deux cas, les glycosides de configuration



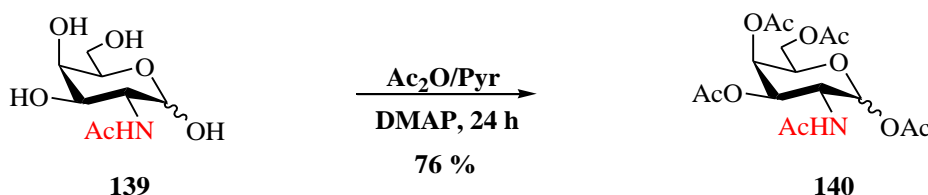
$\beta$  sont formés. Le  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  se complexe de nouveau à l'oxygène exocyclique de **C** facilitant la formation d'un intermédiaire oxycarbénium qui est piégé par sa face  $\alpha$  pour donner le produit thermodynamiquement le plus stable. On ne peut cependant pas exclure que l'acide acétique formé intervienne dans l'étape d'anomérisation, mais il est connu dans la littérature, que des acides de Lewis, comme le chlorure d'étain ( $\text{SnCl}_4$ )<sup>179</sup> ou le chlorure de fer ( $\text{FeCl}_3$ ),<sup>180</sup> permettent d'initier ce type d'isomérisation sous chauffage classique.

### **III.G. Etudes des réactions de glycosylation impliquant d'autres sucres aminés**

Jusqu'à présent, toutes les réactions de glycosylation testées ont été réalisées avec le donneur **82**. Nous avons voulu étendre notre activation micro-ondes à d'autres dérivés aminés tels que la galactosamine et le chitiobiose.

#### **III.G.1. Avec la N-acétylgalactosamine**

La galactosamine protégée **140** est synthétisée par une réaction de peracétylation du produit commercial **139**.<sup>181</sup>



**Schéma 92**

Le composé **140** est isolé avec un rendement de 76% sous la forme des 2 anomères dont le rapport est de  $\alpha/\beta = 9/1$ . Afin d'obtenir uniquement l'anomère  $\alpha$ , pour une comparaison avec son analogue glucosamine, une recristallisation dans  $\text{AcOEt}$  a été réalisée.<sup>182</sup> Malheureusement, dans nos mains, l'anomère  $\alpha$  pur n'a jamais pu être obtenu. Nous avons cependant réussi à avoir un mélange fortement enrichi contenant 96% d'anomère  $\alpha$  et 4% d'anomère  $\beta$ . Ce mélange d'isomères est utilisé comme donneur dans les réactions avec le n-butanol **102** et le (+)-menthol (Tableau 17).

<sup>179</sup> a) W. Pilgrim, P. V. Murphy, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6747-6755; b) R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 212-235.

<sup>180</sup> a) S. K. Chatterjee, P. Nuhn, *Chem. Commun.* **1998**, 1729-1780; b) G. Wei, X. Lv, Y. Du, *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 3096-3099.

<sup>181</sup> D. Chaplin, D. H. G. Crout, S. Bornemann, D. W. Hutchinson, R. Khan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 235-237.

<sup>182</sup> T. Mikeska, M. Nieger, H. Mansikkamäki, J. Daniels, T. Kolter, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 2119-2128.

## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes

<p style="text-align: center;"><b>140</b></p>				
entrée	ROH	produit	$\alpha/\beta$	Rdt (%)
1		<b>141</b>	15/1	81
2		<b>142</b>	1/0	75

**Tableau 17**

Comme précédemment, l'accepteur est utilisé en excès (4 éq.). Dans les deux cas, les rendements obtenus sont élevés comme les rapports diastéréoisomériques. Par comparaison avec la glucosamine **82**, le rendement de la réaction de glycosylation en présence de butanol passe de 69% à 81%. Les rapports diastéréoisomériques n'ont pas changé et sont du même ordre de grandeur quels que soient les accepteurs utilisés.

### III.G.2. Avec le chitobiose

A notre connaissance, il n'existe aucune étude de réaction de glycosylation par micro-ondes impliquant un dérivé du chitobiose peracétylé **78**. Ce composé est issu de la réaction d'acétolyse de la chitine.

Nous avons, dans un premier temps, appliqué les conditions optimisées pour le donneur **82** en utilisant comme accepeur, le 4-penténol, accepteur conduisant aux meilleurs résultats dans les réactions de glycosylation avec **82** (entrée 6, Tableau 15). Après 40 min de chauffage par micro-ondes, le produit de glycosylation **143** est obtenu avec un faible rendement de 17%. Il est important de noter que même si le rendement en produit de glycosylation est faible, seul l'anomère  $\alpha$  est formé (Schéma 93).

## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes

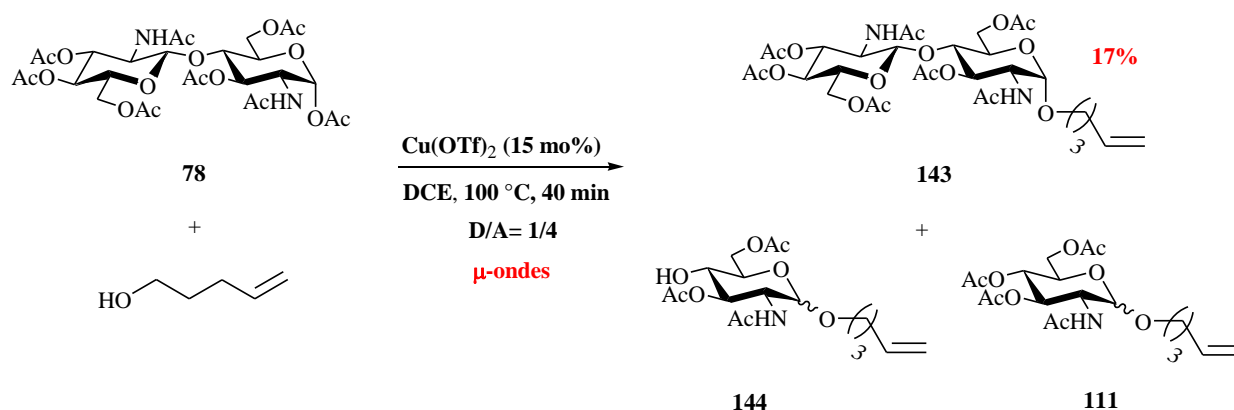


Schéma 93

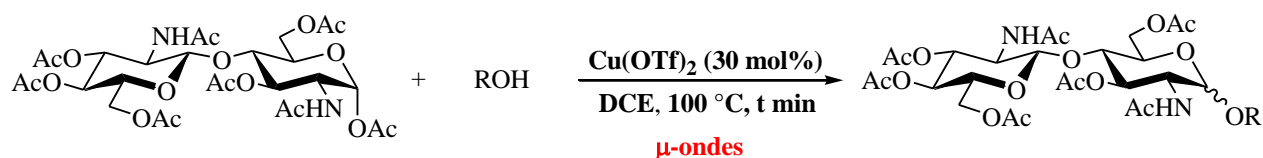
Les sous-produits de la réaction sont les monomères de la *N*-acétylglucosamine glycosylée peracétylée et mono-désacétylée **111** et **144**. Ils résultent de l'activation de l'oxygène de la liaison  $\beta$ -1,4 (c'est à dire que le triflate de cuivre se complexe à la fonction acétamide du sucre non-réducteur) des composés **78** et **143**, respectivement.

Une analyse plus attentive de la réaction, en fonction du temps, par CCM révèle la formation progressive de l'anomère  $\beta$  de **143** qui, s'isomérise pour donner l'anomère  $\alpha$ . Ces observations indiquent que la réaction de glycosylation de **78** transite par le même mécanisme que celui proposé pour le donneur **82**.

Le faible rendement de **143** ainsi que la formation d'une multitude de sous-produits dans le milieu réactionnel nous a conduit à optimiser les conditions opérationnelles. Les meilleurs conditions que nous avons obtenues sont les suivantes : 30 mol% de  $\text{Cu(OTf)}_2$  et 20 minutes de réaction. Ces nouvelles conditions ont permis de doubler le rendement en produit **143** (31%), obtenu sous la forme d'un mélange quasi-équimolaire d'anomères ( $\alpha/\beta = 1/0.8$ ).

Différents accepteurs ont été testés et les résultats optimisés sont représentés ci-dessous (Tableau 18).

## Réactions de glycosylation par activation micro-ondes



entrée	ROH	produit	t (min)	$\alpha/\beta$	Rdt (%)
1		<b>145</b>	60	1.1/1	42
2		<b>146</b>	40	1/0	46
3		<b>147</b>	105	1/0	14
4		<b>148</b>	105	12/1	35

**Tableau 18**

Pour chaque accepteur, il a été nécessaire d'adapter les temps réactionnels grâce à un suivi par chromatographie sur couche mince. Les rendements en produits de glycosylation sont acceptables pour un dimère et varient de 14 à 35%. Il est important de noter que les rapports diastéréoisomériques sont nettement en faveur de l'anomère  $\alpha$  excepté pour le butanol.

### III.H. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu démontrer que l'activation sous micro-ondes permettait de réaliser des réactions de glycosylation impliquant des donneurs considérés comme peu réactifs tels que des dérivés peracétylés de la glucosamine, de la galactosamine ou du chitobiose de configuration  $\alpha$ . Ces structures peuvent être activées par des acides de Lewis mais des temps réactionnels longs ou des quantités importantes de promoteur (stoechiométriques) sont nécessaires. A notre connaissance, c'est le seul exemple d'activation non conventionnelle de ce type de structure. De plus, les réactions de glycosylation sont catalysées par une quantité catalytique de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  et acceptent de nombreux accepteurs, comme les alcools, thiols et phénol. Par contre, les réactions impliquant un dérivé glycosidique comme accepteur afin d'accéder à des oligosaccharides, se sont révélées infructueuses. Nous avons montré que le mécanisme de la réaction transitait par la formation de  $\beta$ -glycosides qui s'anomérisaient *in situ* en présence de l'acide de Lewis.

## *Réactions de glycosylation par activation micro-ondes*

Dans le cas de *N*-acétylglucosamine ou *N*-acétylgalactosamine peracétylée, de bons rendements et des hauts rapports diastéréoisomériques ont été obtenus avec les accepteurs thiol et alcool. Les conditions optimisées pour cette réaction sont les suivantes: 40 min de chauffage sous micro-ondes à une température de 100 °C dans le dichloroéthane comme solvant en présence 15 mol% de Cu(OTf)<sub>2</sub>.

La réaction en présence du chitobiose peracétylé s'est révélée plus délicate à mettre au point dû à la formation de produits secondaires, notamment des monomères glycosylés, contribuant ainsi à une diminution du rendement. Pour résoudre ce problème, la quantité de catalyseur et le temps de réaction ont été augmentés. Ces nouvelles conditions nous ont permis d'isoler les produits désirés avec des rendements acceptables.

Cette étude nous a donc permis de valoriser les produits d'acétolyse de la chitine. Les produits de glycosylation obtenus peuvent avoir de nombreuses applications comme par exemple des précurseurs pour la synthèse d'organocatalyseurs chiraux, utiles pour effectuer des réactions asymétriques en chimie organique. Récemment, des dérivés de glucosamine ont été évalués dans les réactions asymétriques en tant qu'organocatalyseurs.

## **CHAPITRE III**

### **Catalyse énantiosélective par les oligomères de chitosane**

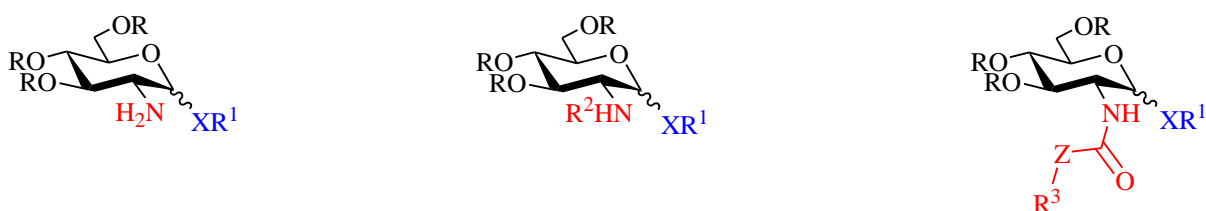
Dans ce troisième et dernier chapitre, nous détaillerons les résultats que nous avons obtenus en utilisant la glucosamine et les oligomères de chitosane comme organocatalyseurs chiraux dans les réactions classiques de la chimie organique telles que les réactions d'aldolisation, de Michael et d'Henry.

## **I. Spécificité de la glucosamine comme catalyseur chiral**

Les sucres, par nature, sont des molécules très polaires et hautement fonctionnalisées portant plusieurs centres stéréogènes adjacents. Ces caractéristiques rendent les sucres attractifs comme précurseurs de catalyseurs chiraux. Plus particulièrement, la glucosamine est une molécule chirale intéressante pour réaliser des réactions organocatalysées pour les raisons suivantes :

- sa fonction amine primaire, qui peut être substituée ou non, peut être impliquée dans une activation de type énamine ou iminium comme nous l'avons vu dans le chapitre 1.
- il est possible de transformer la fonction amine en fonctions amide et urée ou leurs analogues soufrés (thioamide et thiourée) afin d'obtenir des organocatalyseurs capables d'initier des réactions chimiques par activation par liaisons hydrogène.

Le schéma 94 présente une série de dérivés de la glucosamine capables, au moins théoriquement, de catalyser des transformations chimiques d'une manière énantiosélective.



X= O, S

Z= N, C

R= alkyle, benzyle, silyle, acyle

R<sup>1</sup>= silyle, benzyle, alkyle, aryle

R<sup>2</sup>= alkyle, benzyle

R<sup>3</sup>= alkyle, aryle

**Schéma 94**

De plus, la présence des fonctions hydroxyles sur la glucosamine confère à cette dernière une grande "flexibilité" de solubilité dans les solvants. En effet, la présence des hydroxyles libres fait de la molécule une espèce hautement polaire qui se dissout dans les solvants polaires tels que l'eau. A l'inverse, la protection d'une partie ou de la totalité de ces mêmes groupements conduit à une meilleure solubilité dans les solvants organiques.

## **II. L'organocatalyse par des dérivés de la D-glucosamine**

Cette partie sera consacrée à la description des synthèses de catalyseurs dérivés de la D-glucosamine et ses applications en catalyse énantiosélective. Nous nous intéresserons d'abord aux catalyseurs possédant une fonction amine primaire avant d'aborder les catalyseurs dont la fonction amine est substituée.

## II.A. Organocatalyseurs possédant une fonction amine primaire

### II.A.1. Travaux antérieurs

Les exemples d'organocatalyse par les dérivés de la D-glucosamine possédant une fonction amine primaire sont relativement rares dans la littérature. Nous avons déjà mentionné au Chapitre 1 un exemple d'aldolisation énantiosélective réalisée par la D-glucosamine.<sup>73</sup> Il s'agit du cas le plus simple d'organocatalyseur. Cependant, l'utilisation d'un tel sucre réducteur, qui existe sous la forme de deux anomères en équilibre via une forme ouverte, ne permet pas de déterminer le rôle de l'anomérisation dans l'énantiosélectivité de la réaction (Schéma 95).

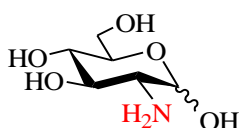
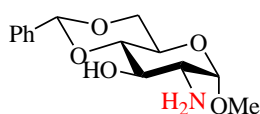
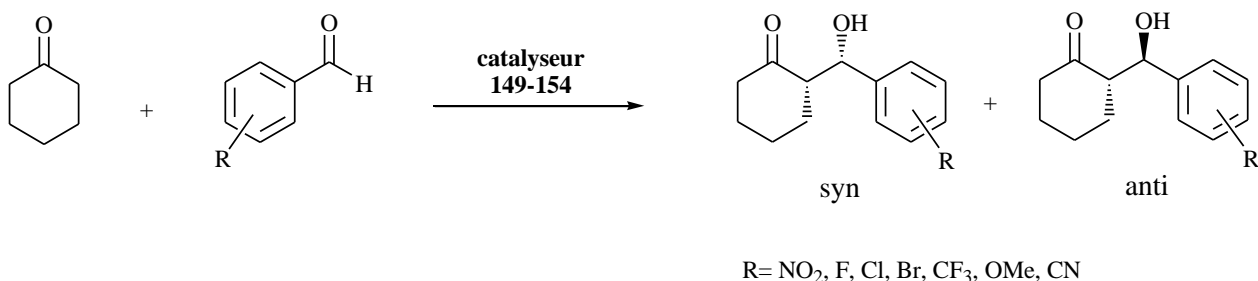
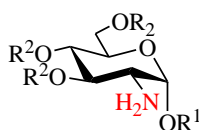


Schéma 95

Au commencement de ma thèse, des organocatalyseurs, dont la position anomérique est protégée sous forme d'acétal, ont été décrits par Peddinti et coll.<sup>183</sup> Dans cette étude, les auteurs ont étudié la réactivité d'une série de structures dérivées de la D-glucosamine et leurs inductions asymétriques dans les réactions d'aldolisation énantiosélectives (Schéma 96).



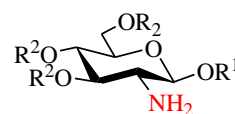
149



150: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Bn

151: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 4-(<sup>t</sup>Butyl)benzyl

152: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Bn



153: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Bn

154: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Bn

Schéma 96

<sup>183</sup> J. Agarwal, R. K. Peddinti, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3502-3505.



Les résultats montrent que le meilleur catalyseur en terme de sélectivité et de réactivité est la structure **149**. En présence de 20 mol% de catalyseur, la cyclohexanone réagit avec l'aldéhyde aromatique substitué par des groupements électroattracteurs ou donneurs pour conduire aux produits d'aldolisation avec de très bons rendements (allant jusqu'à 99%) et d'excellents excès énantiomériques (>99% *ee* dans le cas où R= 3-NO<sub>2</sub>). Les rapports diastéréoisomériques *syn/anti* restent cependant modérés.

## II.A.2. Utilisation de dérivés $\alpha$ -O-méthyl-2-aminoglucopyranosides

Nous avons voulu réitérer une de ces expériences avant de pouvoir étudier la réactivité des produits issus de l'acétolyse de la chitine. Nous avons choisi de synthétiser le catalyseur **149** qui s'était révélé le plus performant.

### II.A.2.a. Synthèse

L'organocatalyseur **149** est synthétisé en 3 étapes en partant de la *N*-acétylglucosamine **155** commerciale.<sup>184</sup>

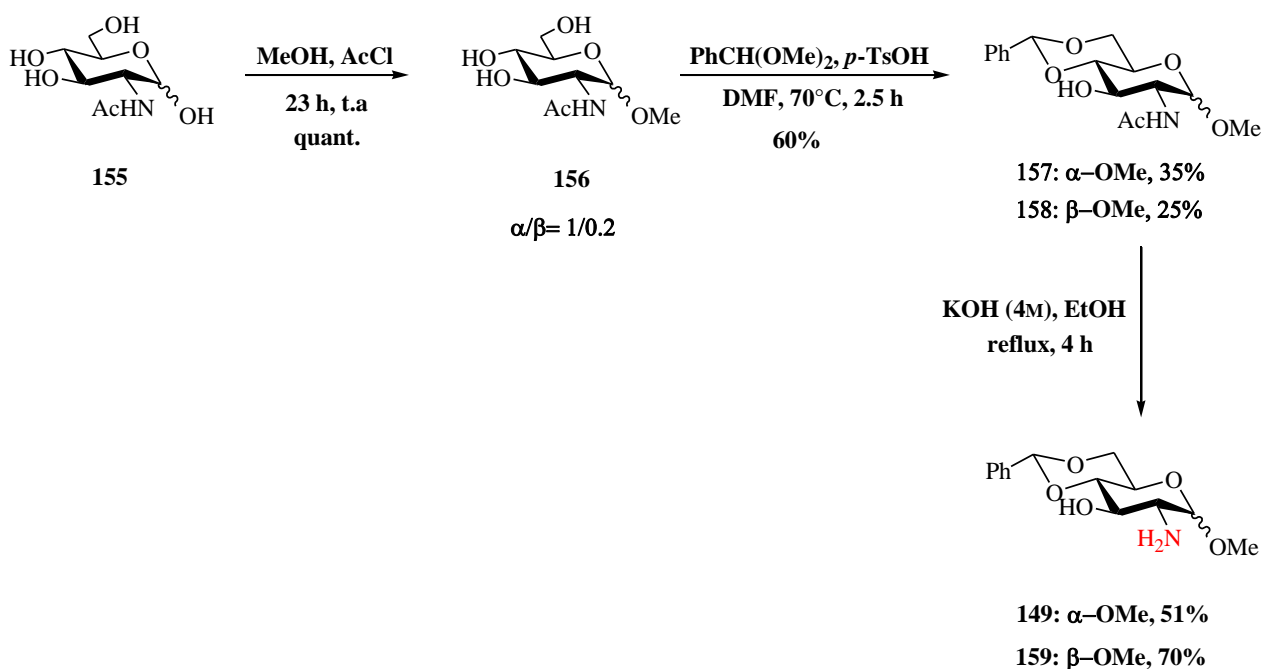


Schéma 97

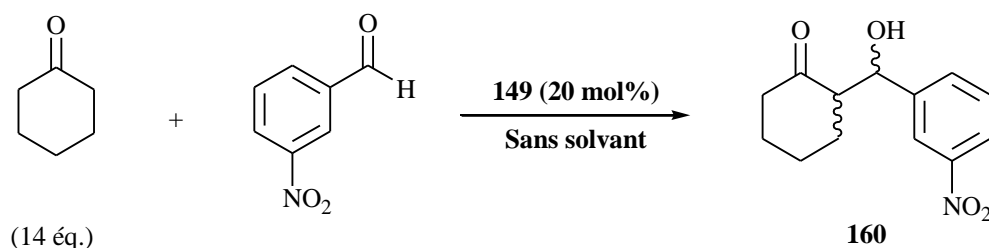
Une glycosylation de Fischer dans le méthanol conduit au méthylglycoside **156** isolé sous la forme d'un mélange deux anomères dans un rapport de 5 pour 1 en faveur de l'isomère  $\alpha$ . La protection des hydroxyles en position 4 et 6 sous la forme d'un benzylidène est réalisée par réaction avec le benzaldéhyde diméthylacétal en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique. A ce stade, les deux anomères peuvent être séparés par chromatographie

<sup>184</sup> D. P. G. Emmerson, R. Villard, C. Mugnaini, A. Batsanov, J. A. K. Howard, W. P. Hems, R. P. Tooze, B. G. Davis, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3826-3838.

sur gel de silice en utilisant un appareil automatisé de type CombiFlash®. Les anomères  $\alpha$  et  $\beta$  ont été isolés avec des rendements respectifs de 35% et 25%. La dernière étape de déprotection de la fonction amine est réalisée par de la potasse dans l'éthanol pour conduire aux produits désirés avec des rendements acceptables. Malgré plusieurs recristallisations dans différents solvants, une légère coloration jaune persiste, qui peut être due à la présence d'impuretés. Cependant, les analyses spectroscopiques par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ne montrent aucun autre produit. Nous pouvons donc en déduire que le pourcentage de ces impuretés n'excède pas 5%, seuil de sensibilité de la technique.

### II.A.2.b. Réaction d'aldolisation

Le composé de configuration  $\alpha$  **149** a été évalué pour son induction asymétrique dans la réaction d'aldolisation entre la cyclohexanone et le 3-nitrobenzaldéhyde. Nos résultats sont représentés dans le tableau 20 et comparés à ceux obtenus par Peddinti<sup>183</sup> (Tableau 19).



entrée	t (h)	T °C	syn/anti <sup>a</sup>	% ee (syn/anti) <sup>b</sup>	Rdt (%) <sup>c</sup>
1	24	-40	1.9/1 (1.4/1) <sup>d</sup>	30/66 (16/94)	86 (98) <sup>e</sup>
2	24	t.a	1.5/1	14/20	80
3	16	-20	2.3/1 (0.8/1)	33/39 (33/99)	92 (96)
4	8	0	1.3/1 (1.9/1)	1/6 (30/60)	86 (98)
5 <sup>f</sup>	8	0	1.1/1	7/3	65

<sup>a</sup> Déterminé par RMN  $^1\text{H}$ , <sup>b</sup> Déterminé par analyse HPLC chirale, <sup>c</sup> Rdts des produits purs isolés, <sup>d,e</sup> Valeurs entre parenthèses prise de la ref 183, <sup>f</sup> Réaction réalisée avec 20 mol% d'acide benzoïque

**Tableau 19**

Toutes les réactions ont été réalisées dans la cyclohexanone qui joue le rôle de solvant et de réactif, en présence de 20 mol% de catalyseur, conditions utilisées par Peddinti et *coll.* Les rapports diastéréoisomériques ont été déterminés par analyse spectroscopique du proton et plus

particulièrement par l'intégration des protons en alpha de l'alcool qui sont bien différenciés. Les excès énantiomériques ont été déterminés par une analyse par HPLC chirale en accord avec les conditions de la littérature. Il est apparu que, pour la plupart des expériences que nous avons réalisées, les conversions et rapports diastéréoisomériques sont du même ordre de grandeur que les résultats de Peddinti, indiqués en rouge (entrées 1,3 et 4). Par contre, nous observons une très grande différence au niveau des excès énantiomériques, les nôtres étant toujours plus faibles. Il est important de mentionner que lorsque la température de réaction est de -40 °C, le milieu est solide car le point de fusion de la cyclohexanone est de -32 °C. L'augmentation de la température n'a pas d'effet sur la conversion mais, comme on pouvait le prévoir, les excès énantiomériques sont plus faibles (entrées 1 et 2, Tableau 19). Les résultats montrent encore que l'ajout d'un co-catalyseur acide (acide benzoïque), dans le but d'accélérer la vitesse de la réaction, conduit à une légère chute de rendement (entrées 4 et 5, Tableau 19).

Peddinti et *coll.* ont proposé un modèle dans lequel la fonction alcool sur la position C-3 de la glucosamine pouvait jouer un rôle important dans l'induction asymétrique grâce à la formation d'une liaison hydrogène lors de l'état de transition. Afin de vérifier cette hypothèse, cette fonction a été protégée sous forme d'éther silylé. Pour des raisons de stabilité chimique, le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS) a été choisi. L'organocatalyseur **161** est obtenu avec un bon rendement de 84% par traitement par le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine dans le dichlorométhane (Schéma 98).

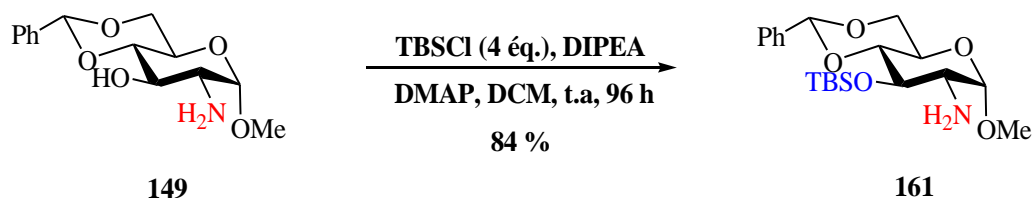
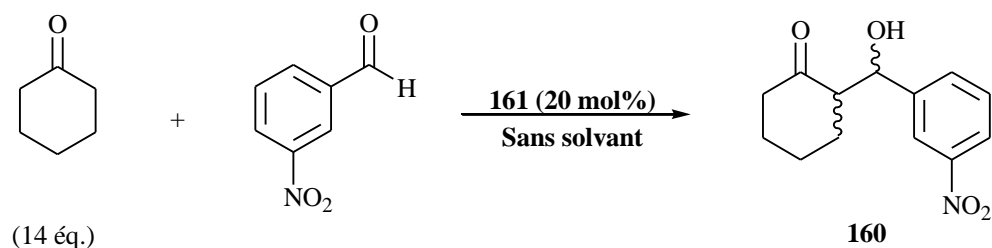


Schéma 98



entrée	t (h)	T °C	syn/anti <sup>a</sup>	% ee (syn/anti) <sup>b</sup>	Rdt (%) <sup>c</sup>
1	24	t.a	1/2	7/16	48
2 <sup>d</sup>	24	t.a	1.5/1	3/2	76
3	8	0	1/4.7	27/24	25

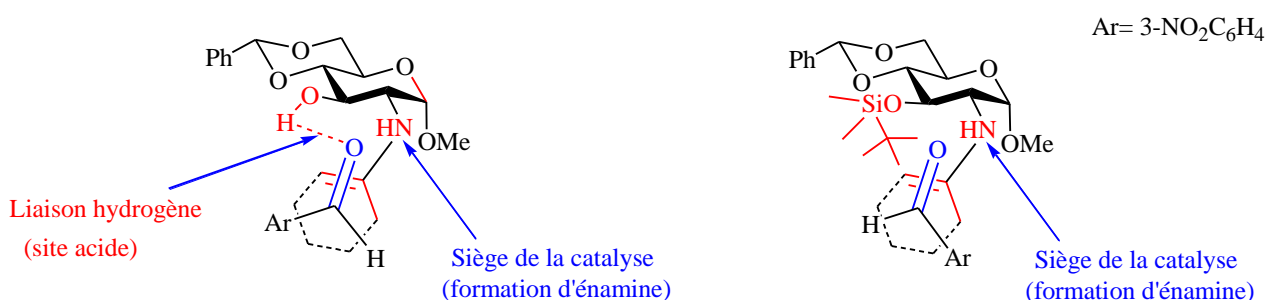
<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H, <sup>b</sup> Déterminé par analyse HPLC chirale, <sup>c</sup> Rdts des produits purs isolés,

<sup>d</sup> Réaction réalisée avec 20 mol% d'acide benzoïque

**Tableau 20**

D'après ces résultats, il apparaît évident que la fonction hydroxyle sur le C-3 joue un rôle important dans la sélectivité de la réaction. En effet, le rendement de la réaction d'aldolisation à température ambiante pour 24 h n'est que de 48% (entrée 1, Tableau 20) comparé à 80% pour le catalyseur **149** (entrée 2, Tableau 19). Plus important, alors qu'avec le catalyseur possédant une fonction alcool en 3 le diastéréoisomère *syn* est prépondérant, nous observons une inversion de ce rapport en faveur du diastéréoisomère *anti* en présence du catalyseur silylé. La diminution de la température permet d'augmenter les rapports diastéréoisomériques et les excès énantiomériques (entrées 1 et 3). L'addition d'un co-catalyseur, l'acide benzoïque, permet d'accroître le rendement mais conduit à une inversion du rapport diastéréoisomérique (entrées 1 et 2).

Les résultats obtenus ci-dessus semblent indiquer que la structure **149** joue le rôle d'un organocatalyseur bifonctionnel comme la (*S*)-proline. La fonction amine primaire sur le C-2 de **149** réagit avec la cyclohexanone pour former une énamine, intermédiaire nucléophile de la réaction. L'établissement d'une liaison hydrogène entre l'hydroxyle en C-3 et le carbonyle du 3-nitrobenzaldéhyde augmente l'électrophilie de ce dernier vis-à-vis d'une attaque nucléophile de l'énamine et favorise surtout la formation d'un état de transition qui conduit au diastéréoisomère *syn*. Un état de transition plausible est présenté dans le schéma 99.

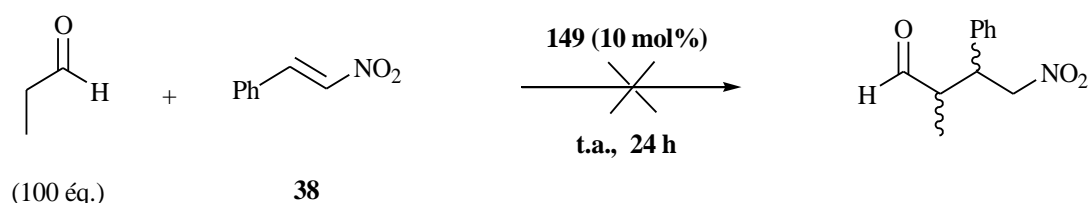


**Schéma 99**

En absence de cette liaison hydrogène, le groupement aryle se positionne à l'opposé du groupement volumineux silylé pour minimiser les interactions stériques ce qui favorise la formation du diastéréoisomère *anti*.

### II.A.2.c. Réaction de Michael

La meilleure activité observée pour l'organocatalyseur **149** nous a conduit à évaluer sa réactivité dans la réaction de Michael. Nous avons choisi le nitrostyrène **38** comme accepteur et le propanal comme donneur de Michael. Malheureusement, aucun produit d'addition n'a été observé en présence de 10 mol% de **149** et d'un grand excès de propanal (100 éq.).

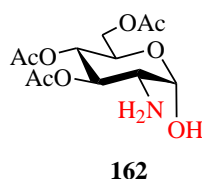


**Schéma 100**

Découragés par ces résultats, nous avons préféré nous concentrer sur les réactions d'aldolisation.

### II.A.3. Utilisation d'un dérivé 2-aminoglucopyranose

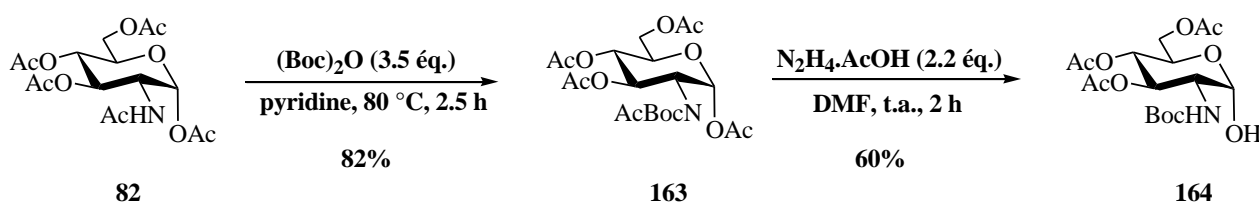
Comme nous venons de le voir, la présence d'une liaison hydrogène paraît importante dans l'obtention des produits d'aldolisation. Nous nous sommes demandés si la présence d'un groupement hydroxyle en position anomérique permettrait d'obtenir des résultats intéressants.



**Schéma 101**

### II.A.3.a. Synthèses

Deux stratégies ont été envisagées pour la synthèse de ce catalyseur. La première approche repose sur la protection de la fonction acétamide de la *N*-acétylglucosamine peracétylée de configuration  $\alpha$ , produit issu de l'acétolyse de la chitine. L'action de l'anhydride de *tert*-butyloxycarbonyle conduit au produit protégé **163** avec 82% de rendement. Un traitement à l'acétate d'hydrazine permet de déprotéger sélectivement la position anomérique et la fonction acétamide. Le carbamate **164** est isolé avec 60% de rendement.



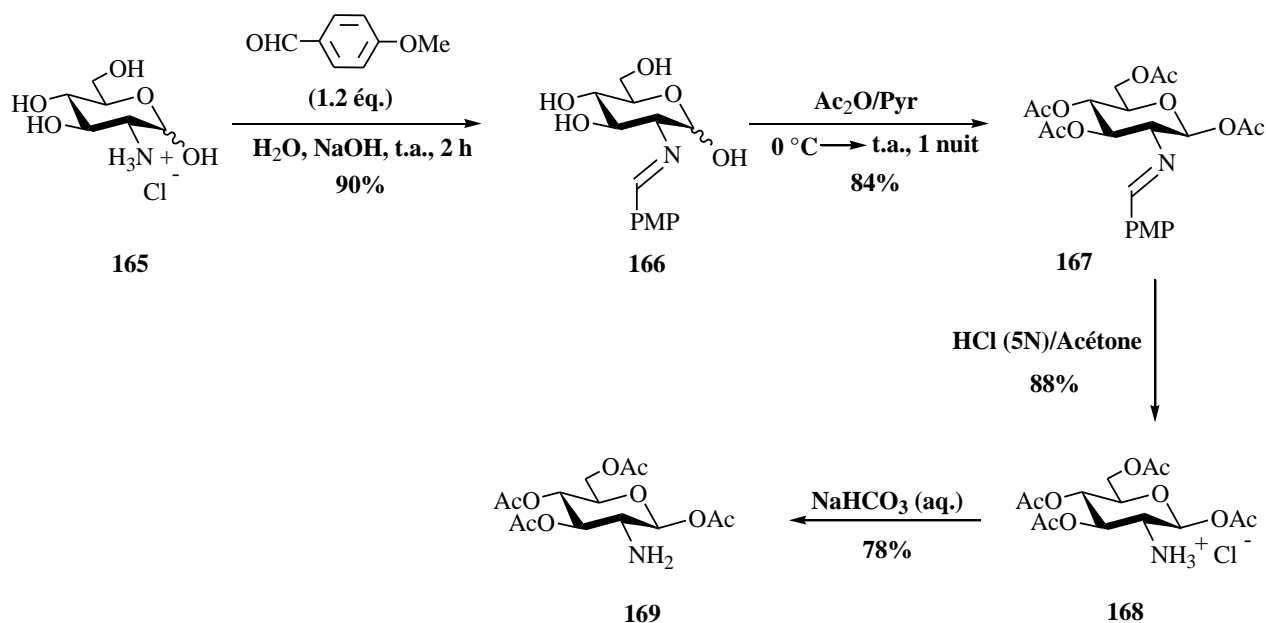
**Schéma 102**

La dernière étape de déprotection de la fonction amine est réalisée par l'acide trifluoroacétique (Tableau 21).

<b>164</b>		<b>162</b>	
entrée	t (h)	TFA (n équ.)	Rdt (%)
1	1h 15	15	36
2	3	10	48

**Tableau 21**

Malgré un excès de réactif et un temps prolongé, le rendement n'excède pas 48%. Ces résultats nous ont poussé à trouver une voie de synthèse alternative (Schéma 103).



**Schéma 103**

Le chlorhydrate de glucosamine **165** est converti en imine **166** par action du 4-méthoxybenzaldéhyde. Une réaction de peracétylation fournit exclusivement le produit acétylé  $\beta$  avec 84% de rendement. L'hydrolyse de l'imine par HCl dans l'acétone suivie de la neutralisation du chlorhydrate **168**<sup>185</sup> conduit à l'amine **169**. La réaction de désacétylation de la fonction anomérique s'est avérée plus délicate et plusieurs conditions ont été testées (Tableau 22).

<sup>185</sup> H. Myszka, D. Bednarczyk, M. Najder, W. Kaca, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 133-141.

<b>169</b>			<b>162</b>	
entrée	t (h)	base (n éq.)	solvant	Rdt (%)
1	1	N <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OAc (1)	DMF	41
2	2	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> (1)	THF	40
3	21	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> (1.1)	THF	45
4	24	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> (1)	DCM	13
5	21	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH (1.1)	THF	36
6	48	NH <sub>4</sub> OH (1.1)	THF	33
7	48	BnNH <sub>2</sub> (1.1)	THF	46
8	48	pipéridine (1)	THF	30

**Tableau 22**

Le tableau 22 montre que le meilleur rendement est obtenu avec la benzylamine (BnNH<sub>2</sub>) comme base (entrée 7). Il faut noter, que l'organocatalyseur **162** est obtenu exclusivement sous la forme  $\alpha$ , résultant de l'établissement d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le groupement hydroxyle anomérique et la fonction amine en C-2.

Même si cette seconde approche est plus longue, nous l'avons adoptée pour plusieurs raisons. Les étapes sont faciles à réaliser, ne nécessitent pas de purification sur colonne chromatographique (sauf pour la dernière étape) et peuvent être réalisées sur des quantités de l'ordre du gramme.

#### ***II.A.3.b. Réaction d'aldolisation***

Les tests catalytiques utilisant ce nouveau catalyseur **162** sont présentés dans le tableau 23 ci-dessous.



entrée	t (h)	T °C	syn/anti <sup>a</sup>	% ee (syn/anti) <sup>b</sup>	Rdt (%) <sup>c</sup>
1	24	t.a.	1.5/1	12/33	10
2 <sup>d</sup>	24	t.a.	2.3/1	19/10	87
3	72	t.a.	1/1	26/31	59
4	48	-20	1/1.4	28/31	8

<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H, <sup>b</sup> Déterminé par analyse HPLC chirale, <sup>c</sup> Rdts des produits purs isolés,

<sup>d</sup> Réaction réalisée avec 20 mol% d'acide benzoïque

**Tableau 23**

L'activité du catalyseur **162** est plus faible que celle des catalyseurs précédents. Après 24 h de réaction, seulement 10% de produit sont formés et il faut attendre 3 jours avant d'obtenir un rendement moyen de 59% (entrée 3, Tableau 23). Ce résultat peut être facilement rationalisé. La chute de rendement peut s'expliquer par la présence de groupements électroattracteurs (acétyle). De plus, la relation *cis* des substituants en position 1 et 2 favorise la formation d'une liaison hydrogène entre ces partenaires; le groupement hydroxyle n'est donc plus en capacité d'activer l'aldéhyde par l'établissement d'une liaison hydrogène. Cette hypothèse est corroborée par l'excellent rendement obtenu en présence de l'acide benzoïque comme co-catalyseur (entrée 2)

Il est intéressant de noter que le rapport diastéréoisomérique est en légère faveur de l'isomère *syn*, même sélectivité que celle du catalyseur possédant un groupement hydroxyle en position 3. Ce rapport est inversé en faveur du diastéréoisomère *anti* quand la réaction est réalisée à -20 °C. Les excès énantiomériques sont faibles et ne dépassent pas 33% pour le diastéréoisomère *anti* et 28% pour le *syn*.

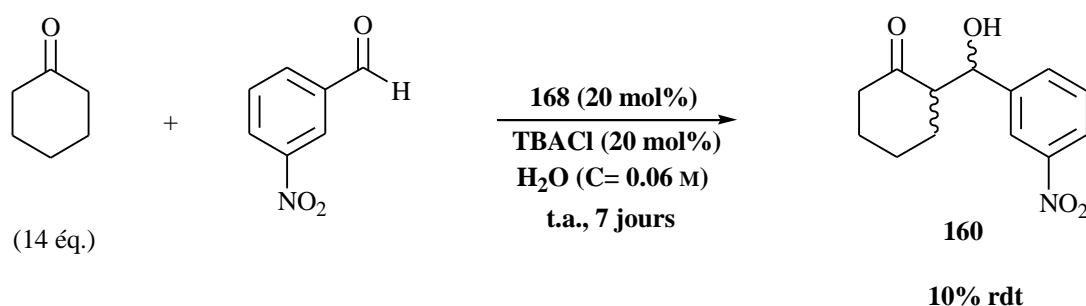
#### **II.A.4. Utilisation de dérivés de configuration β**

##### **II.A.4.a. Réaction d'aldolisation catalysée par le composé 168**

Le schéma 103 montre que, notamment, l'intermédiaire **168** peut lui-même jouer le rôle d'un organocatalyseur. Nous avons voulu évaluer la réactivité de cette molécule dans la réaction d'aldolisation en tant qu'activateur par liaisons hydrogène. Ce catalyseur présente plusieurs avantages à savoir :

- il est soluble dans l'eau ce qui permettrait de récupérer les produits d'aldolisation et de recycler le catalyseur
- il peut servir comme donneur de proton mimant ainsi un co-catalyseur acide (activation par acide de Brønsted)
- de part sa fonction primaire, il permettrait de catalyser certaines transformations *via* une activation de type énamine.

La réaction d'aldolisation est donc réalisée dans l'eau comme solvant avec une concentration en catalyseur de 0.06 M et en présence d'un agent de transfert de phase, le chlorure de tétrabutylammonium (TBACl) (Schéma 104).



**Schéma 104**

Malheureusement, la réaction s'est avérée extrêmement lente qu'après 7 jours 10% de produits d'aldolisation **160** sont isolés. Les excès énantiomériques n'ont pas été déterminés et le travail avec cet organocatalyseur a été abandonné.

#### **II.A.4.b. Synthèse du $\beta$ -O-méthyl-2-aminoglucopyranoside**

Nous avons vu que le catalyseur  $\beta$ -O-méthyl-2-aminoglucopyranoside **159** peut être formé par la même méthode que celle utilisée pour la synthèse de son anomère  $\alpha$  **149** (Schéma 97). Cependant, la séparation de ces isomères est délicate et nous avons préféré adopter une synthèse sélective de composés  $\beta$ . Cette approche repose sur l'utilisation de la fonction acétamide de la *N*-acétylglucosamine comme groupement participant dans les réactions de glycosylation. La *N*-acétylglucosamine est traitée par le chlorure d'acétyle<sup>186</sup> sous atmosphère inerte pour donner le chlorure d'Horton **170** avec 71% de rendement. L'action du MeONa/MeOH<sup>187</sup> permet d'associer une réaction de substitution nucléophile à une réaction de désacétylation pour conduire sélectivement au  $\beta$ -méthylglucoside déprotégé **171** avec un rendement de 77%. Une réaction d'acétalation suivie de la déprotection de l'amine fournit le composé **159** avec 42% de rendement, rendement calculé pour les deux dernières étapes.

<sup>186</sup> D. Horton, D. *Org. Synth.* **1966**, 46, 1.

<sup>187</sup> L.-X. Wang, Y. C. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 581-591.

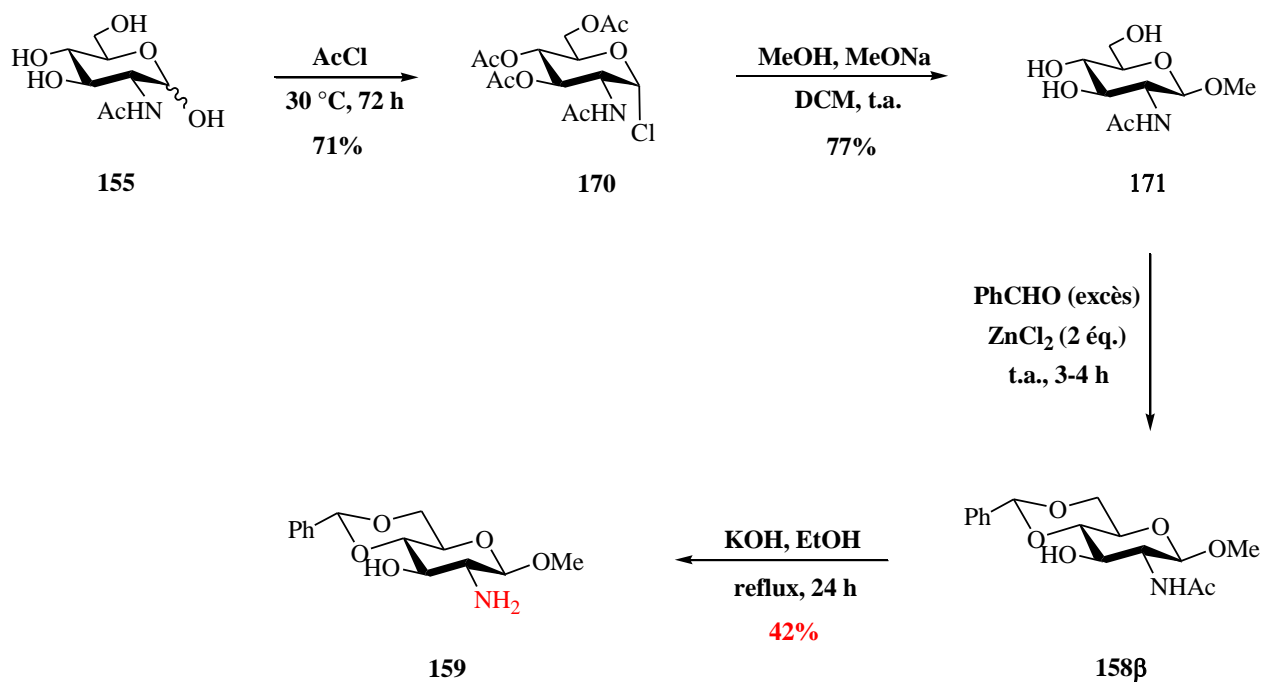
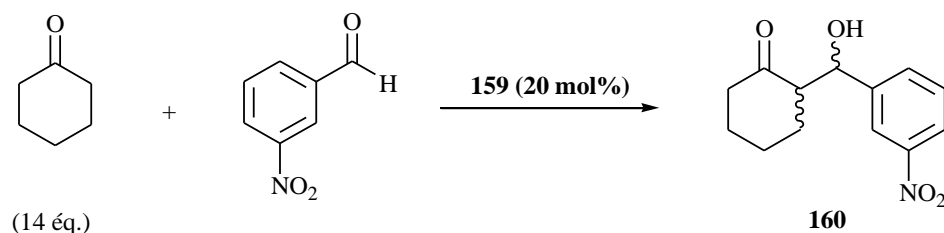


Schéma 105

#### II.A.4.c. Réaction d'aldolisation

Tout comme pour son analogue  $\alpha$  **149**, une série de tests catalytiques a été réalisée en utilisant un excès de cyclohexanone (14 éq.), qui joue le rôle de réactif et de solvant en présence de 20 mol% de catalyseur **159** (Tableau 24).



entrée	t (h)	T °C	syn/anti <sup>a</sup>	% ee (syn/anti) <sup>b</sup>	Rdt (%) <sup>c</sup>
1	24	-40	1/3.4	17/14	36
2	16	-20	-	-	trace
3	8	0	1/1	33/6	13
4 <sup>d</sup>	8	0	1.4/1	22/29	68
5 <sup>e</sup>	72	-20	2.5/1	38/5	54
6 <sup>e</sup>	48	t.a	1.5/1	22/8	60
7 <sup>e</sup>	4.5	t.a	2.5/1	30/20	76

<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H, <sup>b</sup> Déterminé par analyse HPLC chirale, <sup>c</sup> Rdts des produits purs isolés,

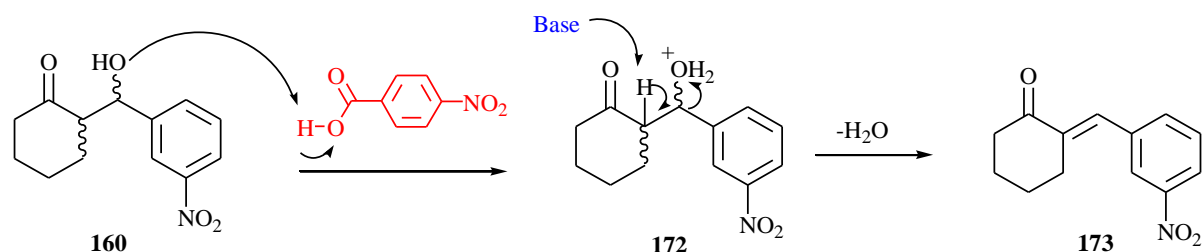
<sup>d</sup> Réaction réalisée avec 20 mol% d'acide benzoïque

<sup>e</sup> Réaction réalisée avec 20 mol% d'acide 4-nitrobenzoïque

**Tableau 24**

En examinant les valeurs présentées dans le tableau 24 ci-dessus, nous pouvons tout de suite remarquer la faible réactivité de l'organocatalyseur **159** comparée à son analogue  $\alpha$  **149**. En effet, les produits d'aldolisation sont isolés avec 36% de rendement après 24 h de réaction à -40 °C (entrée 1, Tableau 24) alors que 86% de rendement sont obtenus avec le catalyseur **149** (entrée 1, Tableau 19). De plus, la diastéréosélectivité *syn/anti*, à -40 °C, est inverse par rapport à celle observée en présence du catalyseur **149**, ce qui montre la possibilité de formation de deux états de transition différents selon l'isomérisation du centre anomère. En ce qui concerne l'énantiosélectivité, l'induction asymétrique en présence du catalyseur **149** est plus importante que celle observée avec **159**. L'excès énantiomérique pour le diastéroiisomère *syn*, par exemple, a chuté de moitié de sa valeur (de 30% à 17% ee entrées 1, Tableaux 19 et 24, respectivement). Par contre, l'ajout d'un co-catalyseur acide, comme l'acide benzoïque, a permis d'augmenter significativement le rendement (entrées 4). A ce stade, plusieurs co-catalyseurs acides ont été testés. Parmi eux, l'acide 4-nitrobenzoïque, dont l'acidité est accrue par la présence du groupement électroattracteur, s'est révélé être le plus efficace. Les entrées 5, 6 et 7 du tableau 24 correspondent aux résultats de la réaction d'aldolisation réalisée en présence de 20 mol% d'acide 4-nitrobenzoïque à différentes températures et temps de réaction. A -20 °C, la réaction est

relativement lente conduisant aux adduits aldoliques avec un rendement de 54% après 72 h de réaction. La réaction conduite à température ambiante a pour effet d'accélérer la vitesse et les produits désirés sont isolés avec un rendement de 60% au bout de 48 h. Lors de cette réaction, 40 % de produit de crotonisation **173**, résultant de la déshydratation de **160**, sont également formés. Le mécanisme proposé pour la formation de ce sous-produit est présenté dans le schéma 106.

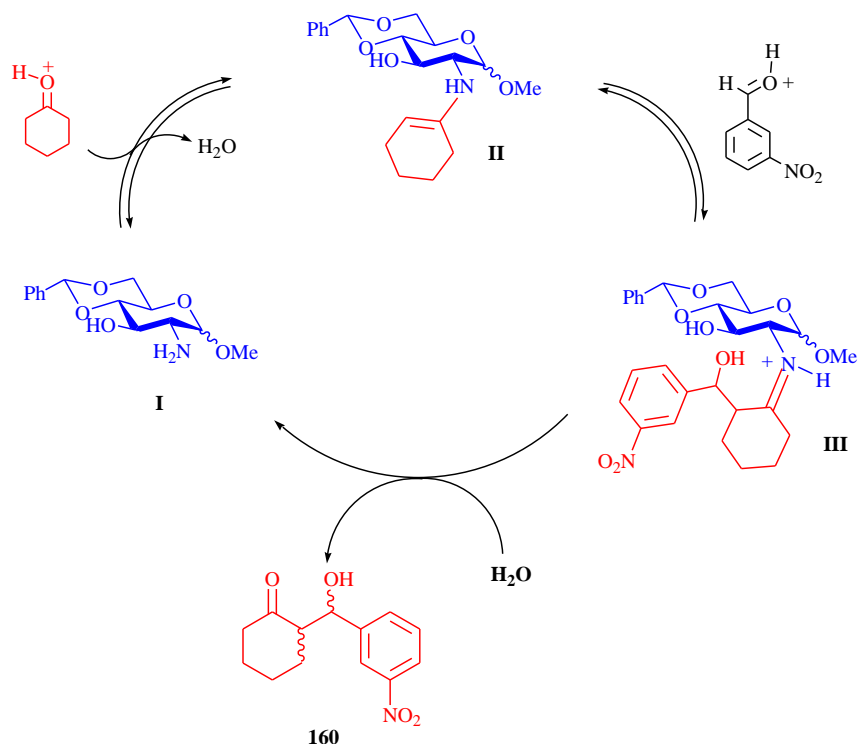


Base = glucosamine  $NH_2$ ,  $4-NO_2C_6H_4COO^-$

**Schéma 106**

Un suivi par chromatographie sur couche mince a permis d'identifier la formation du produit de crotonisation après 4.5 h. Sa formation peut-être donc facilement limitée par la neutralisation de l'acide par un excès de  $NaHCO_3$  après 4h30 de réaction permettant ainsi d'augmenter le rendement en produit d'aldolisation à 76% (entrée 7, Tableau 24).

D'un autre côté, un cycle catalytique est proposé pour l'organocatalyse en présence d'un co-catalyseur acide (Schéma 107).



**Schéma 107**

Dans ce cycle catalytique, l'attaque nucléophile de l'organocatalyseur **I** sur la cyclohexanone est facilitée par la protonation de la fonction carbonyle par le co-catalyseur acide. L'énamine **II** ainsi formée, peut réagir avec l'aldéhyde, dont l'électrophilie est fortement augmentée par sa protonation, pour conduire à l'iminium **III**. Une réaction d'hydrolyse fournit le produit d'aldolisation **160** en régénérant l'organocatalyseur **I** et le co-catalyseur acide.

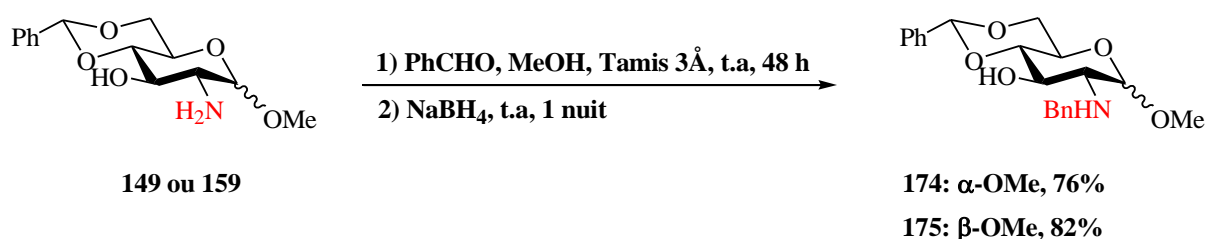
En général, les excès énantiomériques sont faibles et les meilleurs excès que nous avons obtenu étaient de 38% pour le diastéréoisomère *syn* (entrée 5, Tableau 24) et 29% pour l'*anti* (entrée 4, Tableau 24). Les réactions réalisées sans co-catalyseur acide prouvent que l'organocatalyseur de configuration  $\beta$  est moins réactif et moins stéréosélectif que son analogue  $\alpha$ . La différence de réactivité avait été également observée par Peddiniti et *coll*<sup>183</sup>.

## **II.B. Organocatalyseurs possédant une fonction amine secondaire**

A notre connaissance, il n'existe pas des travaux d'organocatalyse réalisés avec la glucosamine possédant une amine secondaire. L'idée d'avoir une amine secondaire comme site catalytique sur la glucosamine réside dans le fait que l'introduction d'un groupement alkyle sur la fonction amine primaire devrait, au moins en théorie, augmenter la nucléophilie de ce site par effet inductif donneur du groupe alkyle. L'augmentation de la nucléophilie devrait se traduire par une réactivité supérieure de la fonction amine secondaire par rapport à l'amine primaire.

### **II.B.1. Synthèses des organocatalyseurs**

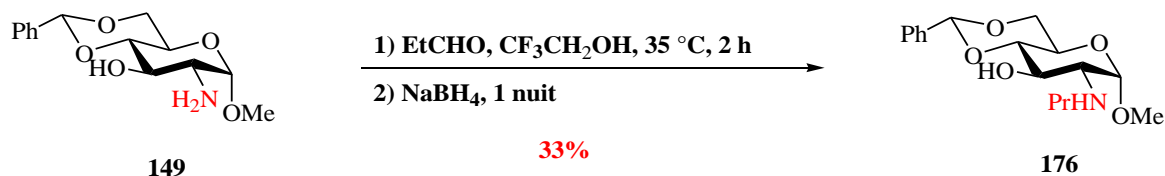
Pour tester notre hypothèse, nous sommes partis de précurseurs que nous avons déjà synthétisés, les molécules **149** et **159**. A l'inverse des réactions d'alkylation, la réaction d'amination réductrice permet d'obtenir sélectivement une amine monosubstituée. Cette réaction est effectuée en présence de benzaldéhyde et d'un réducteur, le borohydrure de sodium (Schéma 108).



**Schéma 108**

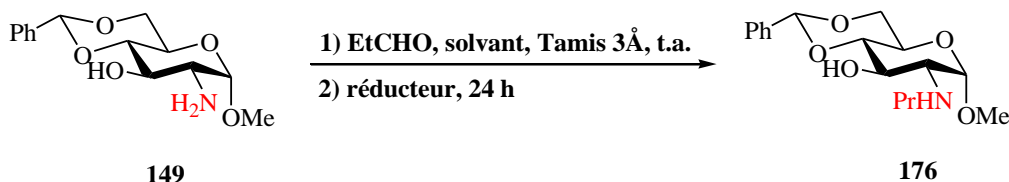
Les amines secondaires **174** et **175** sont isolées avec des rendements respectifs de 76 et 82% à partir des précurseurs **159** et **149**.

Par contre, ces conditions n'ont pas permis d'obtenir les produits de condensation avec le propanal. La réaction est conduite dans le 2,2,2-trifluoroéthanol ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ )<sup>188</sup> comme solvant pour fournir le produit désiré **176** avec 33% de rendement.



**Schéma 109**

Afin d'améliorer les rendements, différents solvants et réducteurs ont été testés (Tableau 25).



entrée	réducteur (n éq.)	solvant	Rdt (%)
1	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5)	THF	20
2	$\text{NaBH}_3\text{CN}$ (1)	MeOH	17
3	$\text{NaBH}_3\text{CN}$ (1.5)	MeOH	70

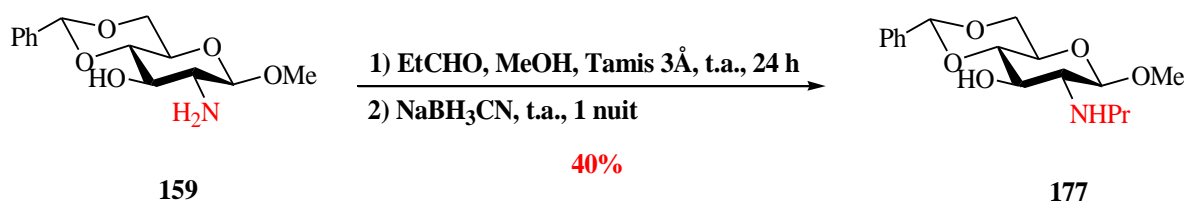
**Tableau 25**

L'utilisation de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  comme réducteur<sup>189</sup> conduit au produit alkylé avec un rendement faible (20%) et ce, même avec un équivalent de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ . Un excès de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  est nécessaire afin d'augmenter considérablement le rendement (70% entrée 3, Tableau 25).

Ces conditions optimisées sont appliquées pour la synthèse de son l'analogue  $\beta$  **177** (Schéma 110).

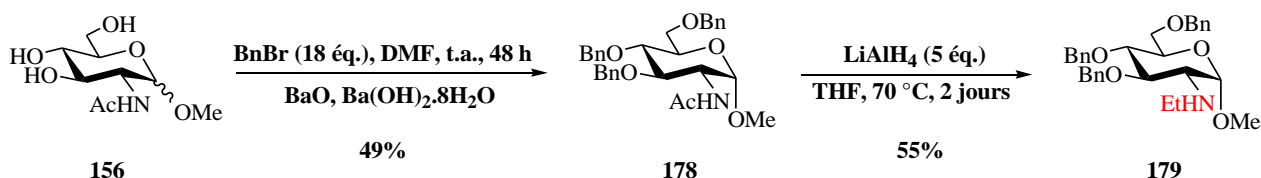
<sup>188</sup> M. Tajbakhsh, R. Hosseinzadeh, H. Alinezhad, S. Ghahari, A. Heydari, S. Khaksar, *Synthesis* **2011**, 490-496.

<sup>189</sup> A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849-3862.



**Schéma 110**

Finalement, le dernier organocatalyseur possédant une amine secondaire est obtenu par réduction de la fonction acétamide par  $\text{LiAlH}_4$ <sup>190</sup> du produit perbenzylé **178**, résultant d'une réaction de benzylation en présence d'hydroxyde de barium<sup>191</sup> afin d'éviter la réaction de benzylation de la fonction acétamide (Schéma 111).



**Schéma 111**

## **II.B.2. Organocatalyse**

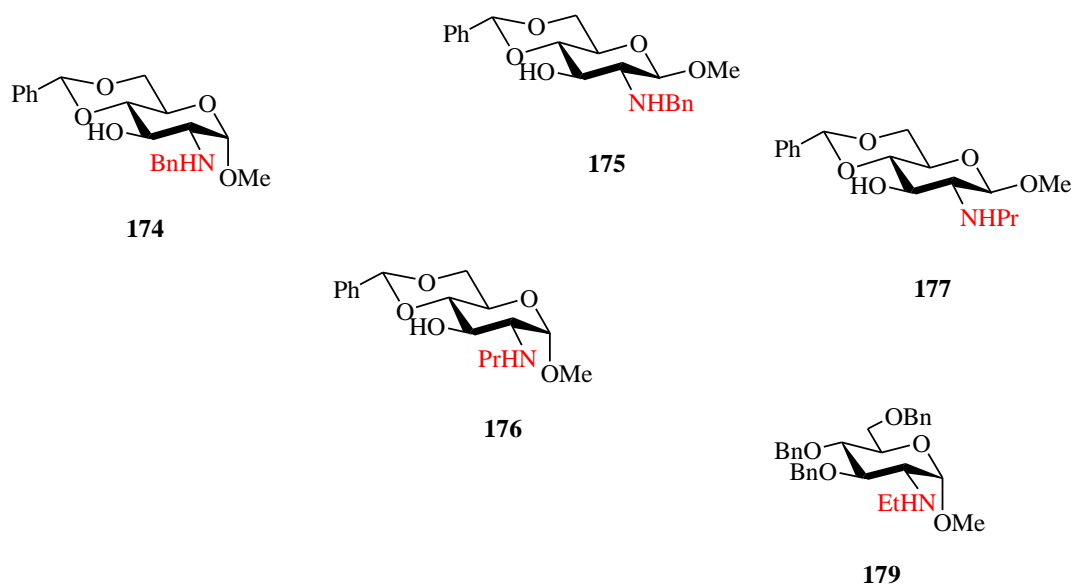
### **II.B.2.a. Réaction d'aldolisation**

Les catalyseurs synthétisés ci-dessus ont été premièrement évalués pour la catalyse des réactions d'aldolisation. Nous récapitulons, ici, les structures des organocatalyseurs utilisés pour la réaction d'aldolisation entre le 3-nitrobenzaldéhyde et la cyclohexanone.

<sup>190</sup> Y. Kajihara, H. Kodama, T. Endo, H. Hashimoto, *Carbohydr. Res.* **1998**, 306, 361-378.

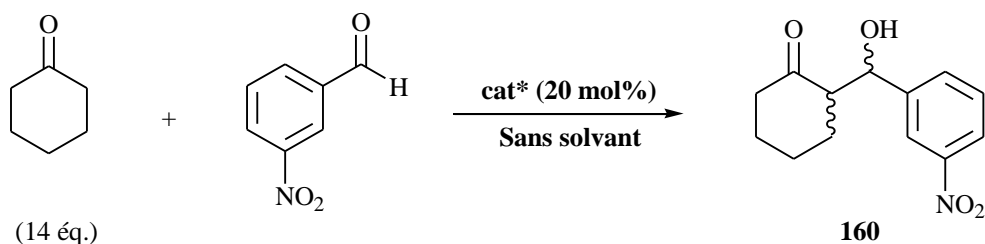
<sup>191</sup> J.-C. Jacquinet, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1974**, 32, 101-114.





**Schéma 112**

Les résultats sont présentés dans le tableau 26.



entrée	t (h)	T °C	catalyseur	syn/anti <sup>a</sup>	% ee (syn/anti) <sup>b</sup>	Rdt (%) <sup>c</sup>
1	8	-40	<b>174</b>	-	-	-
2	24	0 → t.a.	<b>174</b>	-	-	-
3	24	-40 → t.a.	<b>175</b>	-	-	-
4	24	-40 → t.a.	<b>176</b>	-	-	-
5 <sup>d</sup>	24	t.a.	<b>176</b>	-	-	-
6 <sup>e</sup>	24	t.a.	<b>176</b>	-	-	-
7	24	t.a.	<b>177</b>	-	-	-
8	24	t.a.	<b>179</b>	-	-	-
9 <sup>f</sup>	16	t.a.	<b>179</b>	1.4/1	1/3	39
10 <sup>f</sup>	48	t.a.	<b>179</b>	1.4/1	0/5	37
11 <sup>d</sup>	48	t.a.	<b>179</b>	-	-	-
12 <sup>g</sup>	48	t.a.	<b>179</b>	3.2/1	2/1	14

<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H, <sup>b</sup> Déterminé par analyse HPLC chirale, <sup>c</sup> Rdts des produits purs isolés

<sup>d</sup> Réaction réalisée avec 20 mol% d'acide benzoïque

<sup>e</sup> Réaction réalisée avec 20 mol% de triéthylamine

<sup>f</sup> Réaction réalisée avec 20 mol% d'acide para-toluènesulfonique monohydraté

<sup>g</sup> Réaction réalisée avec 20 mol% d'acide trifluoroacétique

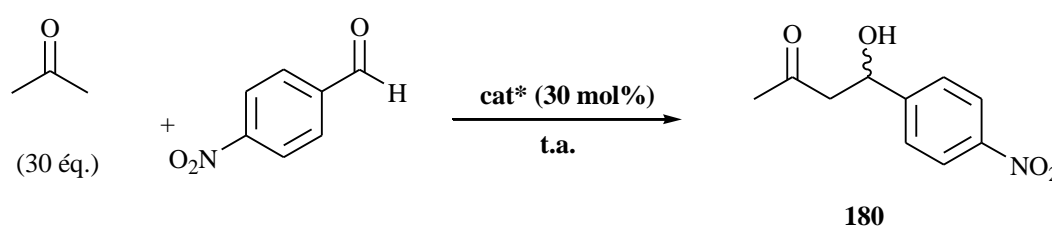
**Tableau 26**

Tous les organocatalyseurs se sont révélés inactifs pour la catalyse des réactions d'aldolisation en présence ou non de co-catalyseur (entrées 1-8, Tableau 26). L'utilisation de l'acide *para*-toluènesulfonique monohydraté (APTS.H<sub>2</sub>O), à la place de l'acide benzoïque, permet d'augmenter le rendement. Dans ces conditions, les produits d'aldolisation sont isolés avec un

rendement de 39% (entrée 9, Tableau 26). L'acide trifluoroacétique s'est révélé moins performant (entrée 12, Tableau 26) et l'augmentation du temps de réaction n'a pas permis d'améliorer le rendement.

Il est important de noter que, dans les cas où il y a réaction, les produits sont obtenus sous forme racémique.

L'acétone a été également utilisée comme électrophile en présence du 4-nitrobenzaldéhyde (Tableau 27). Les conditions opératoires ont légèrement évolué car, dans un souci de comparaison, nous avons repris les conditions des réactions d'aldolisation catalysées par la (*S*)-proline décrites par List.<sup>1</sup>



entrée	t (h)	solvant	catalyseur	% ee <sup>a</sup>	Rdt (%) <sup>b</sup>
1	4	DMSO	( <i>S</i> )-proline	71	42
2	24	DMSO	<b>174</b>	-	13
3	24	DMSO	<b>176</b>	-	19
4	24	sans solvant	<b>176</b>	-	-
5 <sup>c</sup>	24	sans solvant	<b>176</b>	-	22
6 <sup>c</sup>	24	sans solvant	<b>179</b>	ndt	10

<sup>a</sup> Déterminé par analyse HPLC chirale, <sup>b</sup> Rdts des produits purs isolés

<sup>c</sup> Réaction réalisée avec 20 mol% d'acide benzoïque

**Tableau 27**

Les conditions décrites utilisaient 30 mol% de catalyseur dans le DMSO comme solvant (entrée 1, Tableau 27). Les réactions réalisées dans le DMSO comme solvant, aboutissent à de faibles rendements respectifs de 13 et 19% pour les catalyseurs **174** et **176**. Le catalyseur **176** est totalement inactif lorsque l'acétone est utilisée comme solvant. Cependant, en présence d'acide benzoïque, les produits d'aldolisation sont isolés avec de faibles rendements (entrées 5 et 6). Dans tous les cas, les organocatalyseurs sont totalement inefficaces pour l'induction asymétrique des réactions d'aldolisation ce qui se traduit par des excès énantiomériques nuls.

### II.B.2.b. Réaction de Michael

Les catalyseurs synthétisés ci-dessus ont été deuxièmement évalués pour la catalyse des réactions de Michael (Schéma 113).

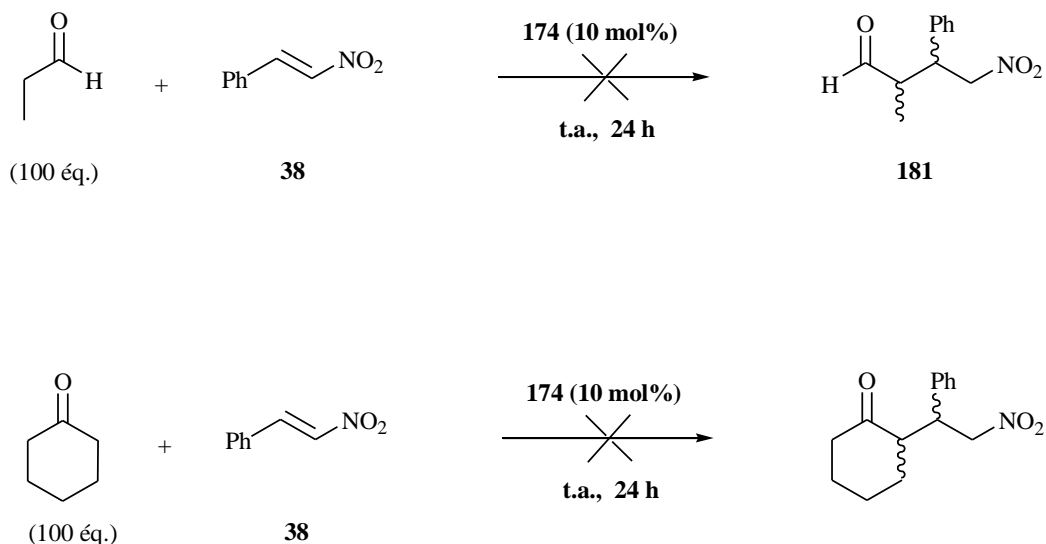


Schéma 113

Encore une fois, les réactions se sont révélées infructueuses en présence du catalyseur **174** quelques soient les conditions utilisées. Le catalyseur **176** a conduit aux produits d'addition avec un rendement de 15%, rendement estimé par RMN  $^1\text{H}$  du brut. De nombreux produits secondaires non identifiés et très difficilement solubles dans les solvants ont été observés (Schéma 114).

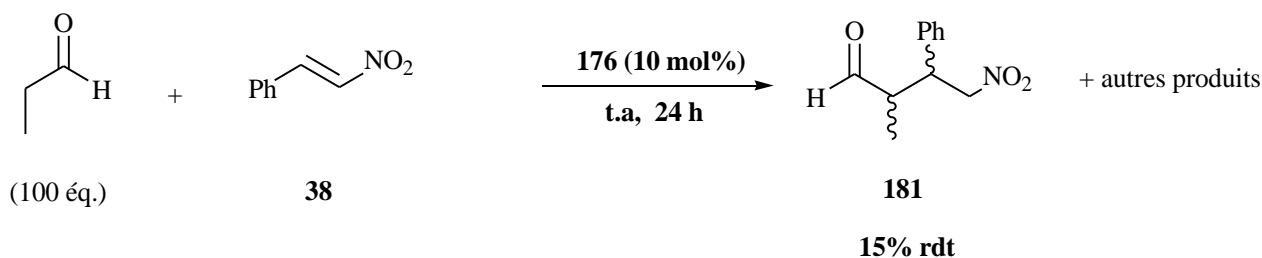


Schéma 114

Le fait d'introduire une substitution sur la fonction amine primaire n'a pas eu l'effet souhaité d'améliorer la réactivité des organocatalyseurs. Au contraire, dans tous les cas, cette modification a pour conséquence de diminuer fortement les rendements. L'explication, la plus plausible, serait que la substitution engendrerait une gêne stérique empêchant l'approche des réactifs (i.e. cyclohexanone) du site catalytique, étape clé pour la formation de l'intermédiaire énamine. Ces résultats montrent que nos études doivent se concentrer sur des dérivés d'amine primaire de la glucosamine et plus particulièrement sur des dérivés du chitosane, ce qui fera l'objet du paragraphe ci-dessous.

### III. L'organocatalyse par des dérivés du chitosane

#### III.A. Travaux antérieurs

A notre connaissance, deux grandes études d'utilisation de biopolymère de chitosane ont été reportées. Reddy et *al.*<sup>192</sup> ont préparé un hydrogel de chitosane de faible poids moléculaire, qui a été utilisé comme organocatalyseur dans les réactions d'aldolisation et de Knoevenagel.

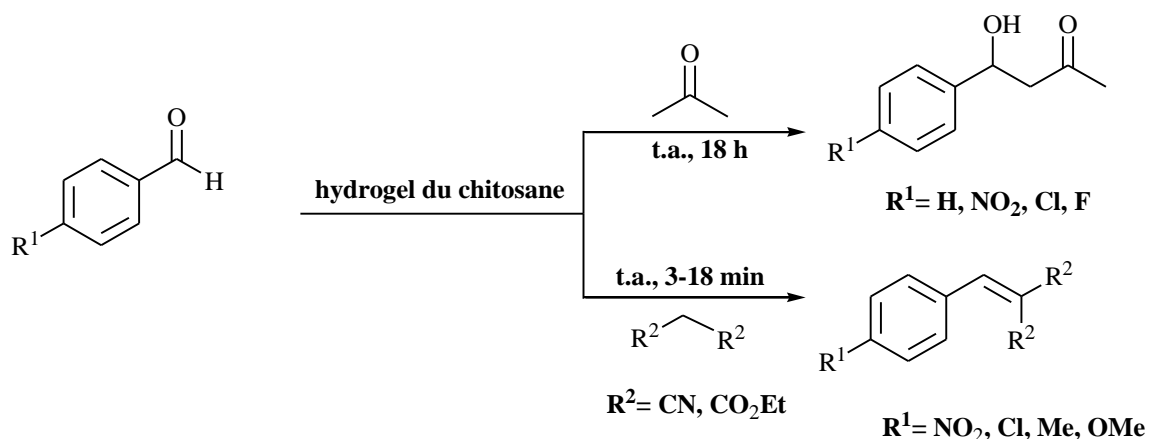


Schéma 115

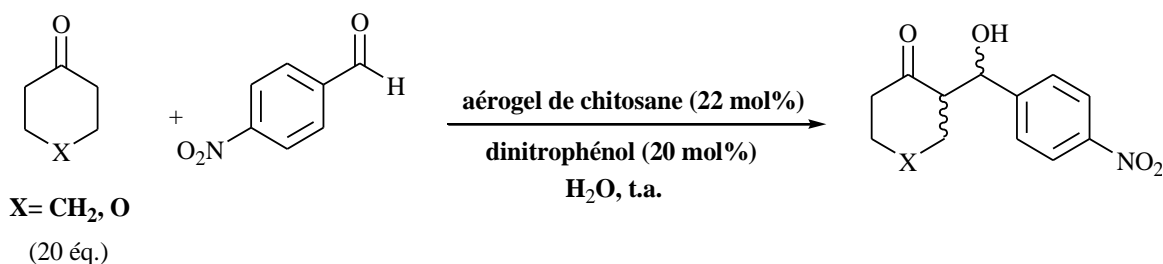
Le solvant de choix dans les deux réactions est le DMSO. Même si les conversions sont bonnes voire élevées (jusqu'à 100%), les auteurs ont toujours obtenu les produits sous forme racémique traduisant ainsi une induction asymétrique nulle. Il est toutefois remarquable de constater que le biopolymère de chitosane soit capable de catalyser la réaction de Knoevenagel, qui ne requiert que quelques minutes pour une conversion totale.

Une étude similaire réalisée par Ricci et *al.*<sup>193</sup> utilise cette fois le chitosane sous forme d'aérogel. Les formulations d'aérogel de chitosane sont caractérisées par une grande surface spécifique (jusqu'à  $350 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ ) et une grande accessibilité des sites fonctionnels (jusqu'à  $5.2 \text{ mmol g}^{-1} \text{ NH}_2$ )<sup>194</sup>. L'activité de cet organocatalyseur a été évaluée dans la réaction d'aldolisation en présence d'eau comme milieu de réaction. Des rendements élevés et de bons excès énantiomériques ont été obtenus (Tableau 28).

<sup>192</sup> K. R. Reddy, K. Rajgopal, C. U. Maheswari, M. Lakshmi Kantam, *New J. Chem.* **2006**, 30, 1549-1552.

<sup>193</sup> A. Ricci, L. Bernardi, C. Gioia, S. Vierucci, M. Robitzer, F. Quignard, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6288-6290.

<sup>194</sup> F. Quignard, R. Valentin, F. Di Renzo, *New J. Chem.* **2008**, 32, 1300-1310.



entrée	t (h)	X	syn/anti	% ee (syn/anti)	Rdt (%)
1	24	O	30/70	24/72	78
2	24	CH <sub>2</sub>	24/76	92/75	85

**Tableau 28**

Bien que la réaction d'aldolisation soit possible sans la présence d'un co-catalyseur acide, des temps de réaction de 48 h sont nécessaires pour conduire à des rendements et des stéréosélectivités comparables à ceux présentés dans le tableau 28.

Les exemples d'aérogel et d'hydrogel de chitosane cités ci-dessus présentent un exemple de catalyse hétérogène où le catalyseur peut être recyclé et utilisé de nouveau, ce qui est considéré comme un avantage pour ces organocatalyseurs. Cependant, la structure et le nombre de site catalytique (NH<sub>2</sub>) n'est pas bien défini et par conséquent l'impact de ces facteurs sur la réactivité et la stéréosélectivité dans les réactions reste toujours flou.

### **III.B. Synthèses**

Comme mentionné dans le chapitre 2, la réaction d'acétolyse de la chitine permet l'accès au chitobiose (DP2) et chitotriose (DP3) isolés dans des quantités de l'ordre du gramme en une seule étape à partir de la chitine. Ces oligomères de petites tailles représentent des précurseurs avancés d'organocatalyseurs issus de la biomasse.

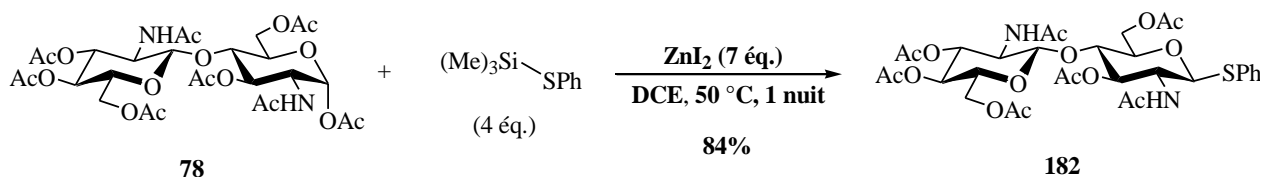
Pour cette étude, nous avons envisagé l'accès à des structures solubles dans l'eau ou dans les solvants organiques et de comparer leur activité à leurs analogues monomériques. Les synthèses de ces catalyseurs sont résumées ci-dessous.

#### **III.B.1. Synthèses d'organocatalyseurs solubles dans l'eau**

Un organocatalyseur doit être doté d'une bonne réactivité et d'un grand pouvoir d'induction asymétrique mais, en même temps, doit être facilement synthétisé. L'obtention de catalyseurs à partir d'oligomères de chitine de taille définie doit donc faire intervenir des voies synthétiques simples et rapides.

### **III.B.1.a. Synthèses de dérivés $\beta$ -thioglycosides**

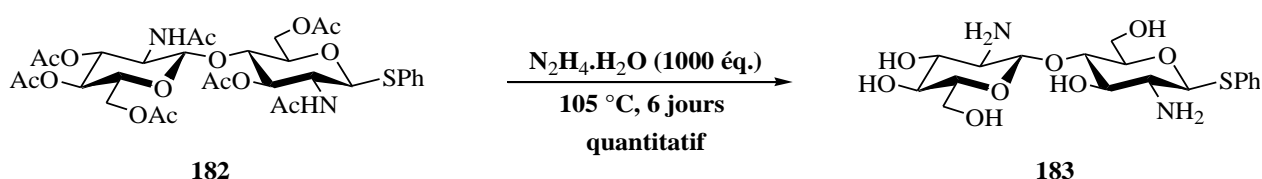
Les synthèses des différentes molécules commencent par l'introduction d'un groupement stable en position anomérique des différents oligomères peracétylés (**78** et **79**). Nous avons mentionné que l'action du triméthyl(phénylthio)silane, en présence du diiodure de zinc, conduit exclusivement au  $\beta$ -thioglycoside. Nous avons réitéré cette expérience sur le chitobiose peracétylé **78** (Schéma 116).



**Schéma 116**

Le rendement en produit **182** varie souvent en fonction du lot de réactif. Bien que le produit de départ **78** soit soluble dans les solvants classiques (i.e. CHCl<sub>3</sub>), le dérivé thioglycosylé **182** est très peu soluble, rendant la purification par colonne chromatographique sur gel de silice compliquée. Une méthode simple pour isoler ce produit consiste à le faire précipiter par addition de méthanol au mélange brut, obtenu après évaporation du dichloroéthane.

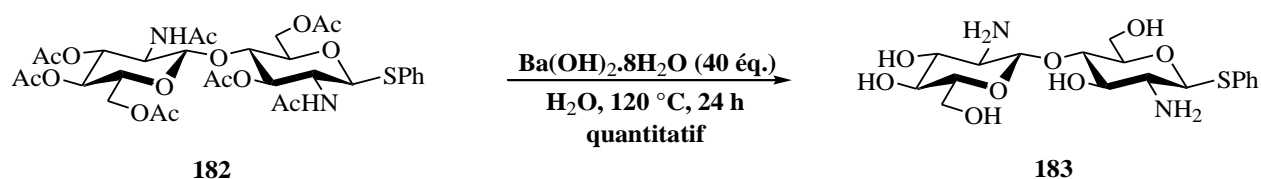
A ce stade, le thioglycoside **182** peut directement être converti en un organocatalyseur par une réaction de déprotection simultanée des fonctions alcools et amine. L'utilisation d'un large excès d'hydrate d'hydrazine (N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O) permet d'obtenir le produit déprotégé quantitativement mais 6 jours de réaction sont nécessaires (Schéma 117).



**Schéma 117**

La RMN du produit révèle cependant la présence de l'hydrazine monoacétylée comme sous-produit, que nous n'avons pas pu séparer ni par colonne chromatographique ni par recristallisation.

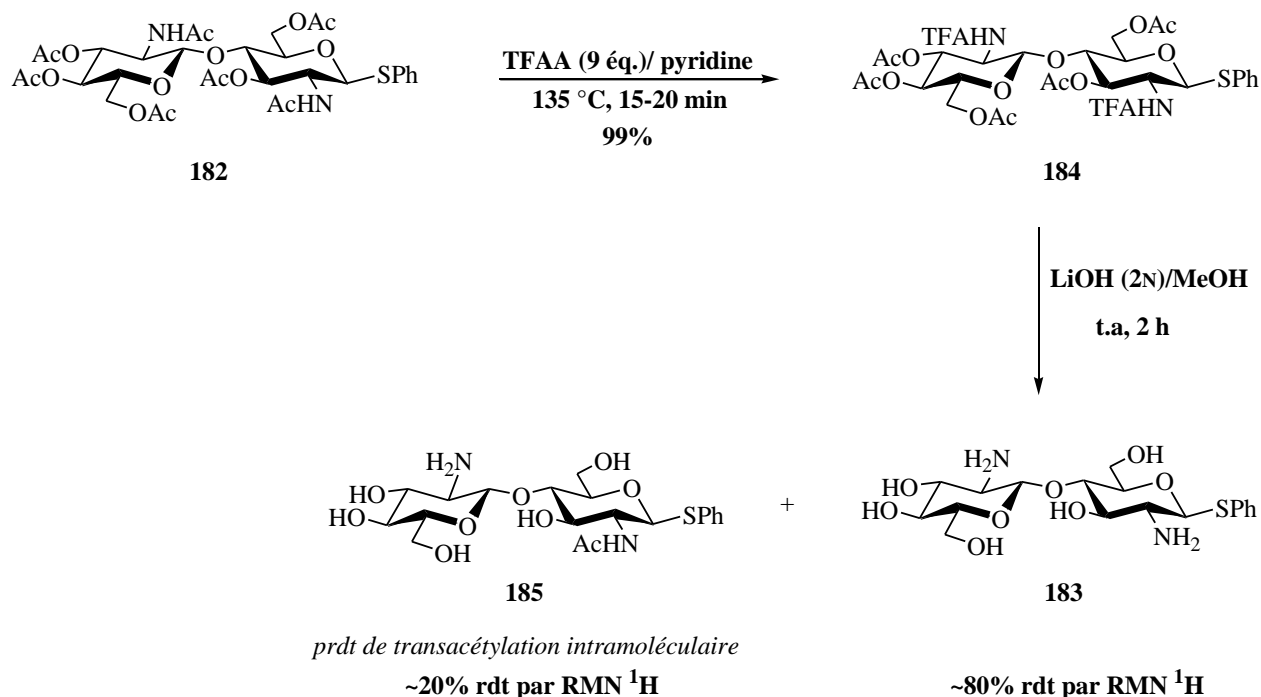
Pour palier au problème, l'hydrazine hydrate a été remplacée par l'hydroxyde de baryum (Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O) qui présente l'avantage d'être faiblement toxique comparé aux dérivés d'hydrazine.



**Schéma 118**

Comme précédemment, la conversion est totale après seulement 24 h mais il nous a été impossible de séparer les sels de barium du produit déprotégé **183**. Cette difficulté de purification de **183** nous a forcé à choisir une autre voie de synthèse reposant sur l'utilisation de composés *N*-trifluoroacétylés. Récemment, Rota et *al.*<sup>195</sup> ont montré la possibilité de réaliser une réaction de *N*-transacylation d'amides secondaires par des anhydrides perfluorés pour obtenir l'amide correspondant. Ces amides trifluorés sont plus réactifs que leurs analogues hydrogénés et peuvent donc être facilement désacétylés dans des conditions douces, comme l'utilisation de LiOH dissous dans un mélange eau-méthanol à température ambiante.<sup>196</sup>

Une modification des conditions opératoires de la réaction de transacylation nous a permis d'isoler le produit désiré quantitativement en seulement 20 minutes (Schéma 119).



**Schéma 119**

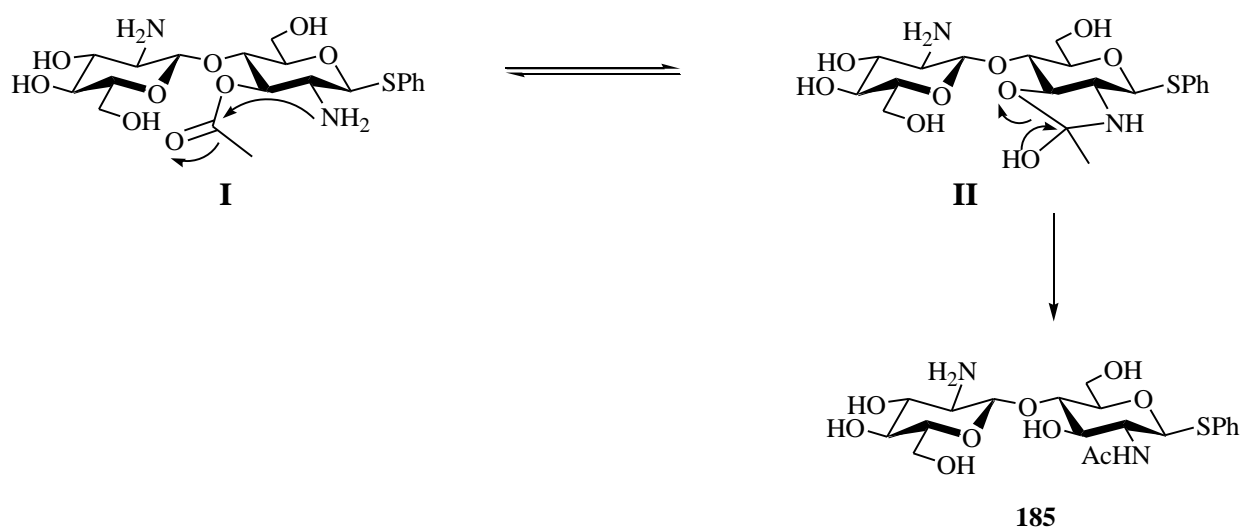
<sup>195</sup> P. Rota, P. Allevi, R. Colombo, M. L. Costa, M. Anastasia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1850-1853.

<sup>196</sup> A. G. Pearson, M. J. Kiefel, V. Ferro, M. von Itzstein, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4614-4625.



Dans ces conditions, la pyridine est utilisée comme solvant à la place de l'acétonitrile. Les dérivés fluorés (NHTFA) sont plus solubles dans les solvants organiques et donc plus faciles à manipuler que leur analogues non fluorés (NHAc). Le traitement de **184** avec une solution de LiOH (C = 2N, 25 éq.) dans le méthanol conduit au produit déprotégé **183**. Une analyse spectroscopique par RMN du proton révèle que le produit désiré est contaminé par le composé mono-*N*-acétylé **185**. Par intégration des aires correspondantes aux protons H-1 des deux produits, un rapport de 8/2 a été déterminé en faveur de produit **183**. Afin d'identifier l'unité de glucosamine acétylée, des analyses de RMN (TOCSY) ont été réalisées. Cette méthode repose sur le transfert d'énergie d'un proton excité aux protons qui lui sont liés par un couplage scalaire. Cependant, l'extrême proximité des deux protons H-1 ne nous a pas permis de conclure sur la position exacte du groupement acétyle. Nous pouvons toutefois supposer que la molécule **185** représente la structure la plus probable (voir ci-dessous).

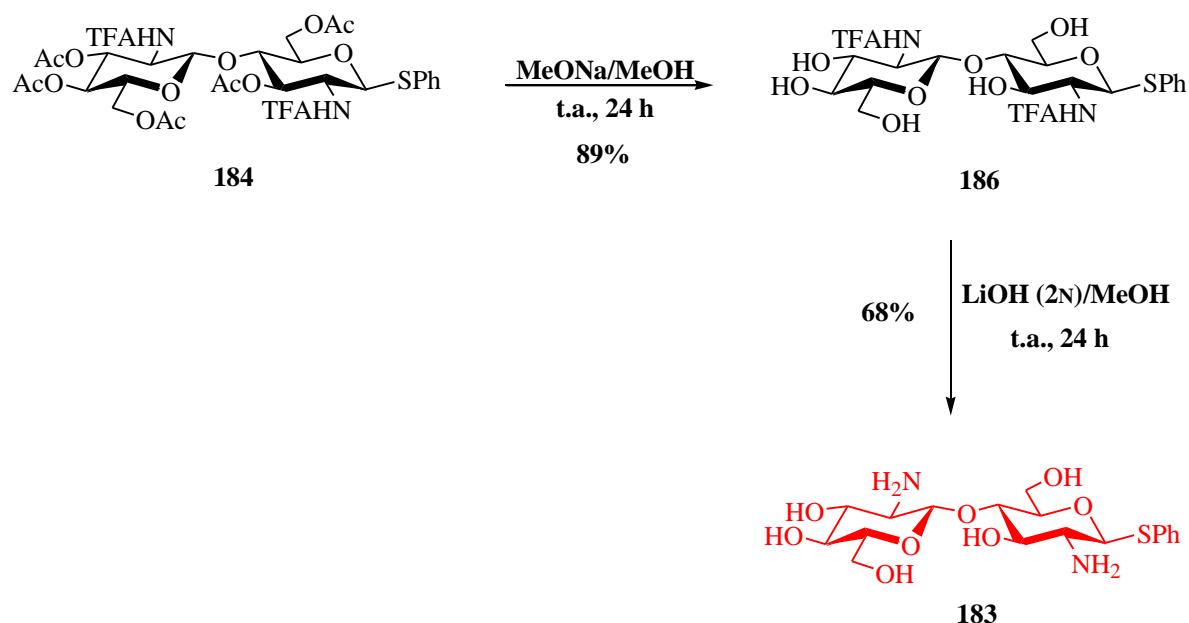
Ce produit secondaire est toujours présent même si le nombre d'équivalents de LiOH ou le temps de réaction sont augmentés. De plus, le traitement du brut réactionnel avec l'hydrazine hydratée conduit exclusivement au produit **183** avec une pureté supérieure à 95% confirmant ainsi que le sous-produit était bien un produit acétylé. La formation de ce dernier résulterait d'une réaction de transacétylation intramoléculaire dont le mécanisme est proposé dans le schéma 120.



**Schéma 120**

En effet, la réaction de déprotection de la fonction amine transite par une réaction de transestérification de l'alcoolate en position C-3 sur le groupement acétyle porté par l'amine conduisant à un intermédiaire réactionnel 3-*O*-acétylé. Or, l'accessibilité de la position 3 du sucre réducteur est réduite compte-tenu de l'encombrement généré par la deuxième unité glucosamine. Nous pouvons donc supposer que la molécule **I** est l'un des derniers intermédiaires réactionnels formés. C'est à partir de ce produit qu'une réaction de transacylation intramoléculaire peut donc avoir lieu pour conduire au produit mono-*N*-acétylé **185**.

La solution logique pour résoudre ce problème est de réaliser la séquence en deux étapes : une étape de *O*-désacétylation suivie de la déprotection des fonctions amine (Schéma 121).



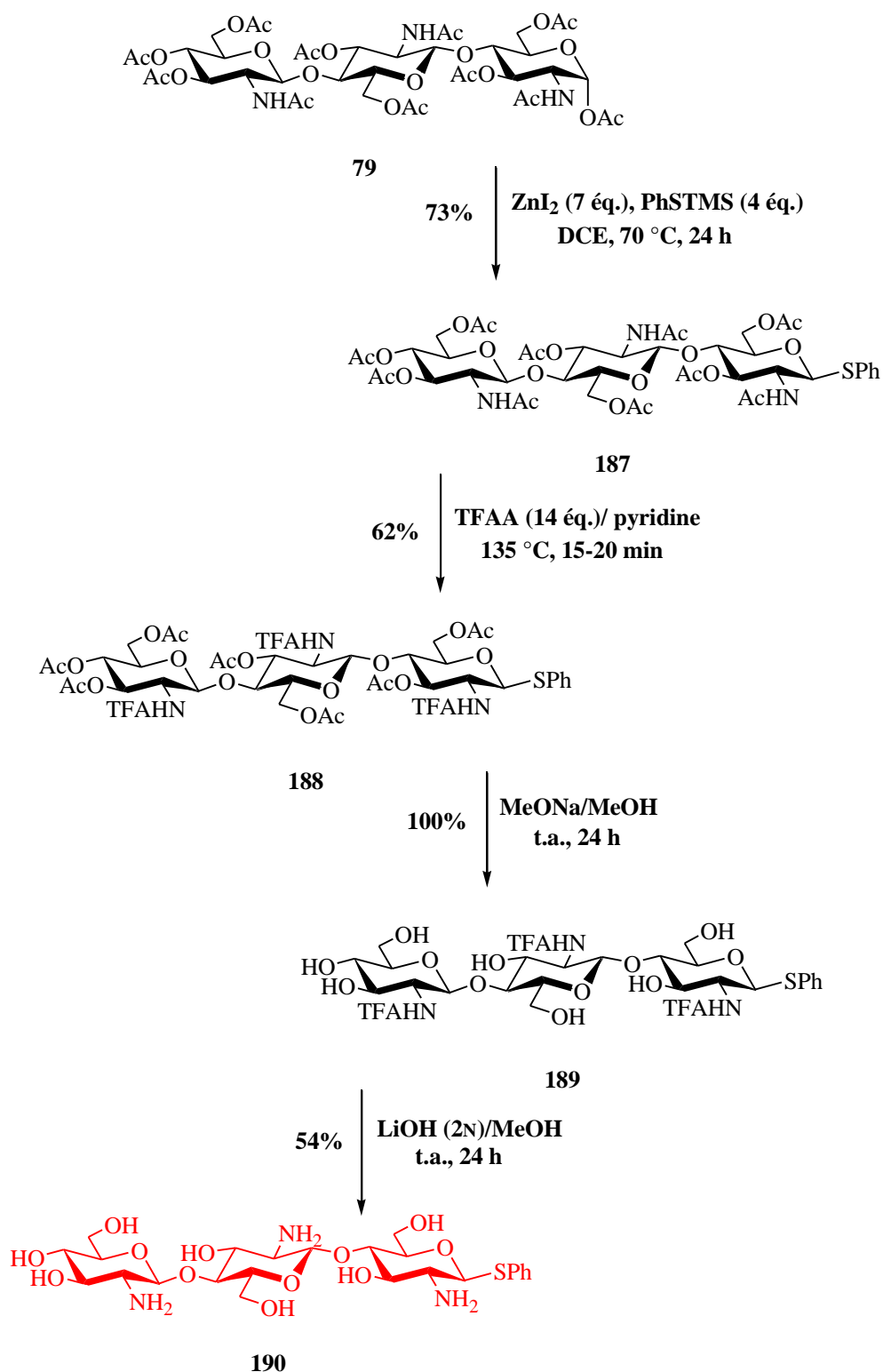
**Schéma 121**

Ainsi, une désacétylation dans les conditions de Zemplén<sup>197</sup> (méthylate de sodium catalytique dans du méthanol) permet d'obtenir le polyol **186** avec un rendement de 89%. Un traitement au LiOH dans le méthanol conduit au composé **183**, obtenu avec 68% de rendement et une pureté supérieure à 95%. Ce catalyseur est particulièrement adapté pour initier des réactions d'organocatalyse dans l'eau. Il faut noter, que **186** et **183** sont obtenus sans purification sur gel de silice. Seuls des traitements sur résine ont permis de neutraliser les excès de réactifs. Ainsi, le méthylate de sodium, le LiOH et le trifluoroacétate de sodium (CF<sub>3</sub>COONa) formé lors de la dernière étape sont neutralisés par une résine acide (Dowex® ou Amberlite®). Dans ces conditions de purification, les dérivés des réactifs sont élués alors que le produit **183** est quant-à-lui retenu sur la résine sous la forme de sels d'ammonium. Une fois toutes les impuretés éliminées, une solution d'ammoniaque concentrée (C = 7M) permet d'éluer le composé **183**.

Cette séquence réactionnelle, comportant l'introduction de l'aglycone thiophényle, la réaction de *N*-trifluoracétylation, la désacétylation de Zemplén et le traitement au LiOH, est appliquée à la synthèse du trimère, obtenu en 4 étapes à partir du chitotriose peracétylé **79** avec un rendement global de 24% (Schéma 122).

<sup>197</sup> a) G. Zemplén, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60, 1555-1564; b) K. Ágoston, A. Dobó, J. Rákó, J. Kerékgyártó, Z. Szurmai, *Carbohydr. Res.* **2001**, 330, 183-190.

*Catalyse énantioselective par les oligomères de chitosane*



**Schéma 122**

L'étape délicate de cette synthèse réside dans l'introduction du groupement thiophényle qui nécessite un contrôle strict de la température. Une température de 50 °C ne permet pas d'obtenir une conversion satisfaisante. Par contre, si la température est trop élevée (100 °C), seuls des

produits de dégradation sont observés. Nous avons donc optimisé les conditions réactionnelles : une température de 70 °C et 24 h de réaction fournit le produit **187** avec un rendement de 73%.

Afin de pouvoir étudier l'influence du degré de polymérisation, le monomère thioglycosylé **194** est également synthétisé (Schéma 123).

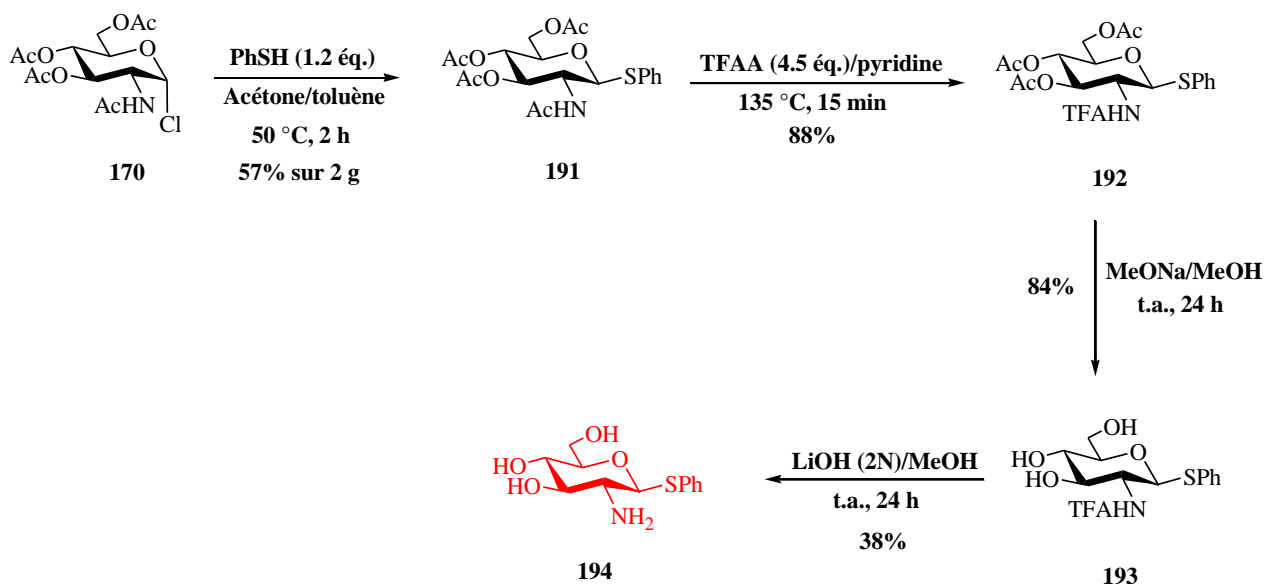
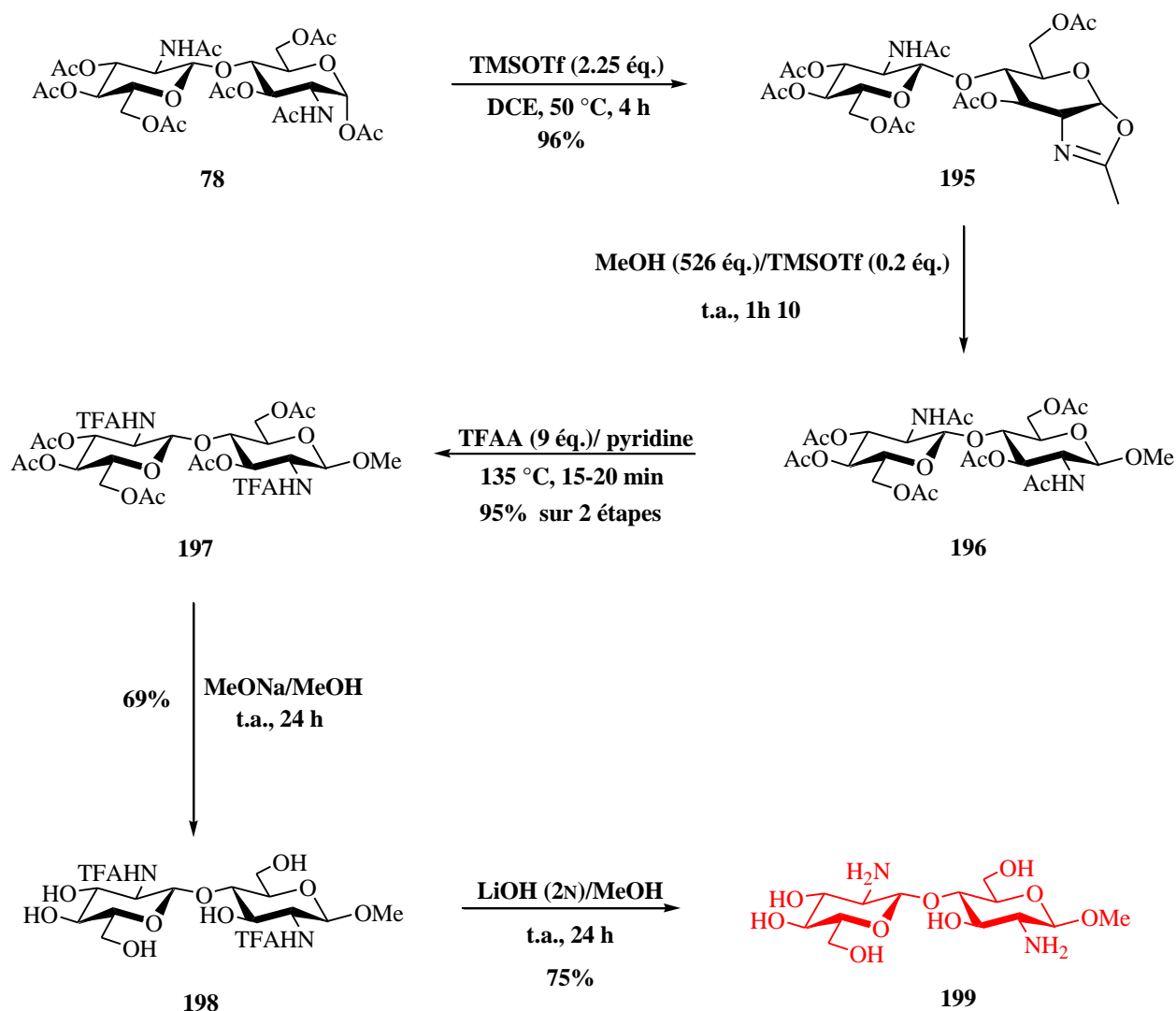


Schéma 123

Bien que le composé **191** peut résulter de la réaction de glycosylation entre *N*-acétylglucosamine peracétylée **82** et le triméthyl(phénylthio)silane, nous avons choisi d'utiliser le thiophénol comme entité nucléophile, dont le prix est plus abordable que son analogue silylé, et le chlorure d'Horton **170** comme produit de départ en raison du stock important présent au laboratoire. L'association de ces deux produits conduit au thioglycoside de configuration  $\beta$  avec un rendement de 57% à l'échelle du gramme. La séquence réactionnelle mise au point précédemment permet d'obtenir le monomère **194**. Le rendement de la dernière étape de la séquence réactionnelle est très modeste et vient du fait qu'une certaine partie du produit est retenue sur la résine acide utilisée lors de la purification.

### III.B.1.b. Synthèses de dérivés $\beta$ -méthylglycosides

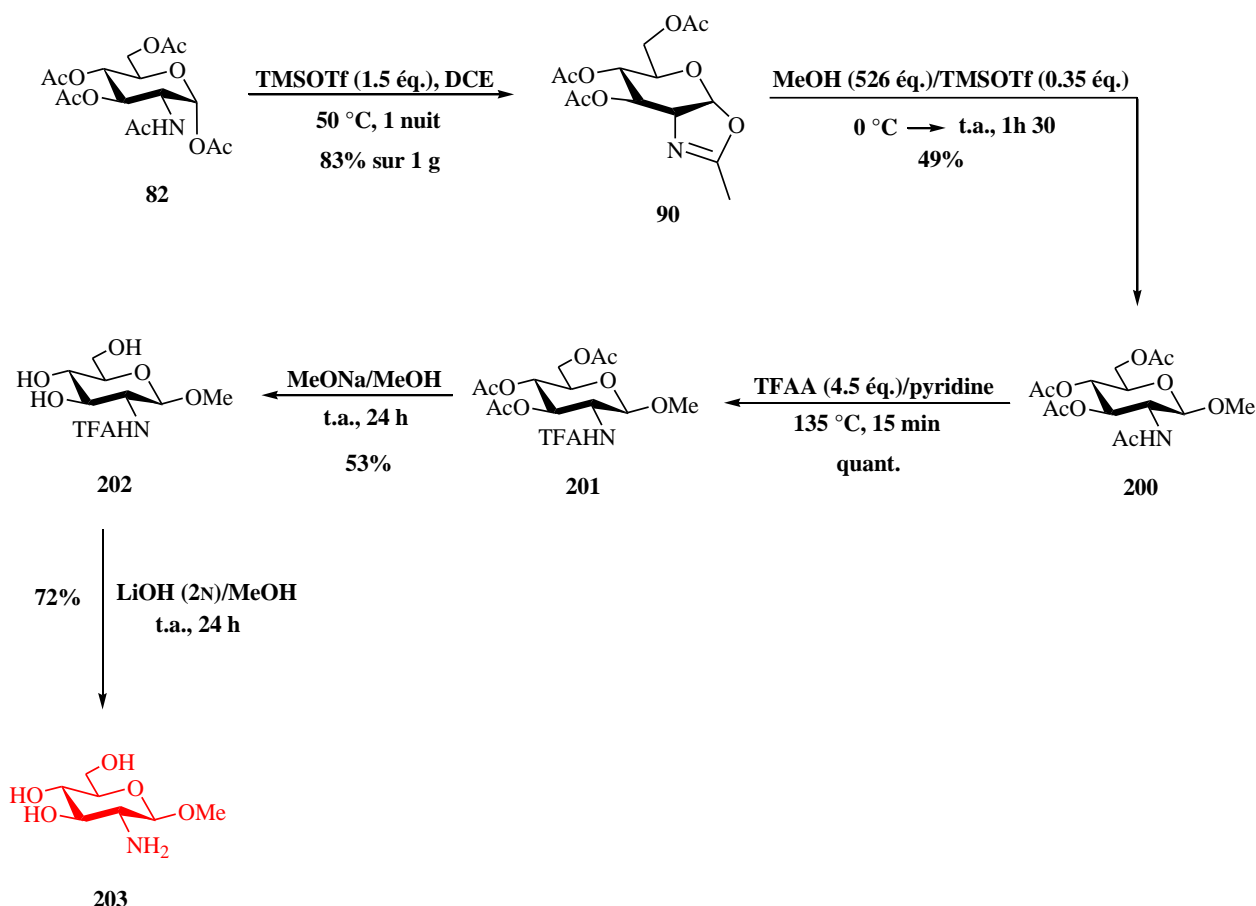
Nous avons également synthétisé une famille d'organocatalyseurs, qui diffère des structures précédentes par leur partie aglycone en position anomérique. Le méthanol est sans aucun doute le nucléophile organique le plus simple à introduire sur la position anomérique d'un sucre. La voie de synthèse que nous avons choisie consiste en l'ouverture de l'oxazoline **195**, générée par traitement acide au triflate de triméthylsilyle du *N,N*-diacétylchitobiose peracétylé **78** (Schéma 124).<sup>134</sup>



**Schéma 124**

Les conditions d'ouverture de l'oxazoline décrites par Kuzuhara, à savoir 10 mol% de TMSOTf à 50 °C pendant 15 minutes, ne nous ont pas permis d'obtenir le  $\beta$ -méthylglycoside avec un rendement satisfaisant. Une optimisation de la réaction a donc été réalisée. Nous avons trouvé que la réaction, agitée à température ambiante et en présence de 20 mol% de catalyseur acide, permettait d'obtenir le produit désiré avec une conversion totale en chromatographie sur couche mince. La faible solubilité de ce produit nous a conduit à réaliser une réaction de *N*-trifluoroacétylation par action de l'anhydride trifluoroacétique dans la pyridine. Le composé **197** est isolé avec un rendement de 95% sur les deux étapes. Les caractérisations spectroscopiques du composé **196** ont tout de même été réalisées sur une fraction purifiée par colonne chromatographique sur gel de silice. Les deux dernières étapes suivent la séquence que nous avons mise au point (désacétylation de Zemplén suivi du traitement au LiOH) pour conduire à l'organocatalyseur **199** avec un rendement global de 47% pour 5 étapes.

Comme dans le cas précédent, le monomère correspondant est synthétisé selon la même stratégie (Schéma 125).



**Schéma 125**

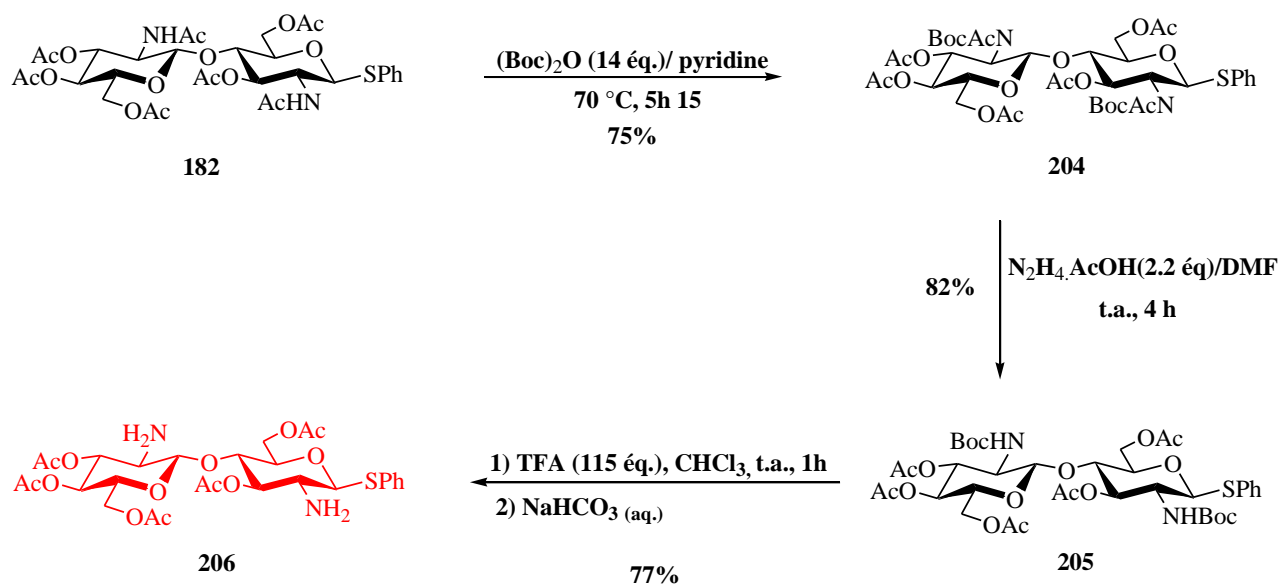
Les réactions impliquant le monomère étant plus rapides, l'addition de triflate de triméthylsilyle à une solution d'oxazoline **90** dans le méthanol est effectuée à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  avant de laisser remonter la réaction à température ambiante. Ces conditions limitent la formation de produits secondaires, produits désacétylés résultant de la réaction de transestérification avec le méthanol. Le composé **203** a été isolé avec un rendement global de 16%.

### **III.B.2. Synthèses d'organocatalyseurs solubles dans les solvants organiques**

Dans le but d'explorer tous les potentiels des oligomères issus de la biomasse comme organocatalyseurs, il était nécessaire de produire des structures complètement protégées afin de pouvoir effectuer les réactions énantiosélectives dans les solvants organiques.

#### ***III.B.2.a. Synthèses de dérivés $\beta$ -thioglycosides***

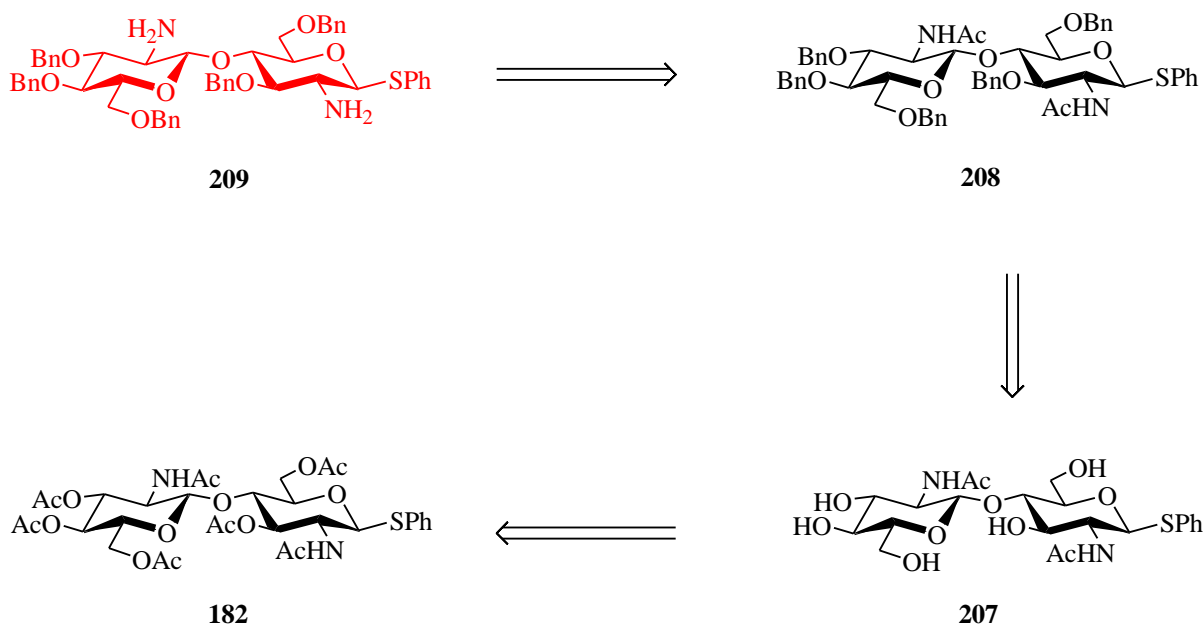
Ces composés protégés sont facilement obtenus à partir de précurseurs déjà synthétisés dans la partie précédente. Ainsi le dérivé **182** du *N,N*-diacétylchitobiose peracétylé est un précurseur avancé du chitobiose **204** dont les fonctions alcools sont protégées sous forme d'acétates.



**Schéma 126**

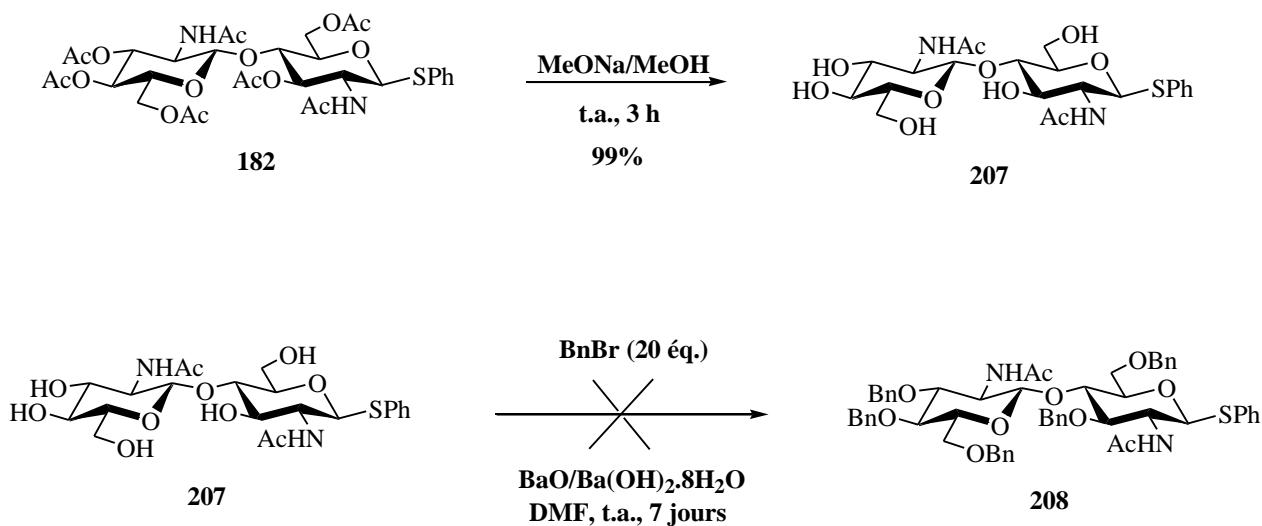
La déprotection sélective des fonctions amine est réalisée en deux étapes. Les fonctions amides sont premièrement transformées en carbamates par action du dicarbonate de di-*tert*-butyle dans la pyridine suivi d'un traitement à l'acétate d'hydrazine qui permet de réaliser la désacétylation sélective des imides. Le composé **205** est isolé avec un rendement global de 62%. Ce composé, bien que totalement protégé, présente une solubilité assez limitée dans les solvants organiques. C'est pourquoi la dernière étape d'hydrolyse acide des carbamates par l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le  $CHCl_3$  requiert un contrôle de la concentration. La concentration que nous avons utilisée est de 0.06 M. Une concentration plus élevée fait précipiter le composé de départ **205**. Le catalyseur **206**, obtenu après neutralisation des sels d'ammonium, est un solide blanc, stable, et soluble dans la majorité des solvants organiques.

Le catalyseur obtenu précédemment possède des groupements électroattracteurs ce qui peut diminuer la réactivité des fonctions amine. Nous avons donc voulu synthétiser un composé dont les groupements acétyles ont été remplacés par des groupements benzyles. L'approche rétrosynthétique, représentée ci-dessous, fait intervenir le même composé de départ, le produit **182**.



**Schéma 127**

Le thioglycoside **207** est obtenu quantitativement par une réaction de désacétylation dans les conditions de Zemplén. Malheureusement, la réaction de benzylation sélective des alcools par le bromure de benzyle en présence de BaO/Ba(OH)<sub>2</sub>.8H<sub>2</sub>O conduit à un mélange complexe de produits. Nous avons donc abandonné cette synthèse.



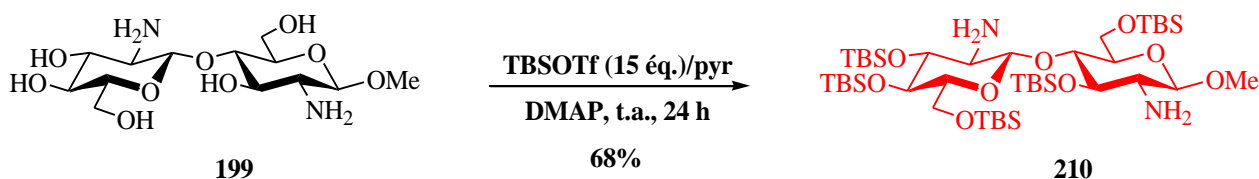
**Schéma 128**

### *III.B.2.b. Synthèses de dérivés $\beta$ -méthylglycosides*

Afin d'obtenir des catalyseurs ne possédant pas de groupements attracteurs, nous avons envisagé de protéger les fonctions alcool sous forme d'éther silylé. Le  $\beta$ -méthylchitobioside **199**



peut être synthétisé facilement. C'est la raison pour laquelle nous l'avons utilisé comme composé de départ (Schéma 129).



**Schéma 129**

Un traitement au triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans la pyridine, en présence de DMAP, permet d'obtenir sélectivement les alcools protégés sous forme d'éthers silylés avec un rendement de 68%. Pour une raison inconnue, nous n'avons pas pu reproduire cette expérience sur une échelle plus importante ; des produits de silylation partielle persistent dans le milieu malgré un excès de réactif.

Nous avons pu synthétiser une série de catalyseurs dérivés de la chitine selon des procédures simples, courtes et efficaces. Ces oligomères se différencient par leur degré de polymérisation, leur taille et la nature de leur substituant. Avec ces produits en main, les réactions énantiosélectives les plus courantes ont été étudiées.

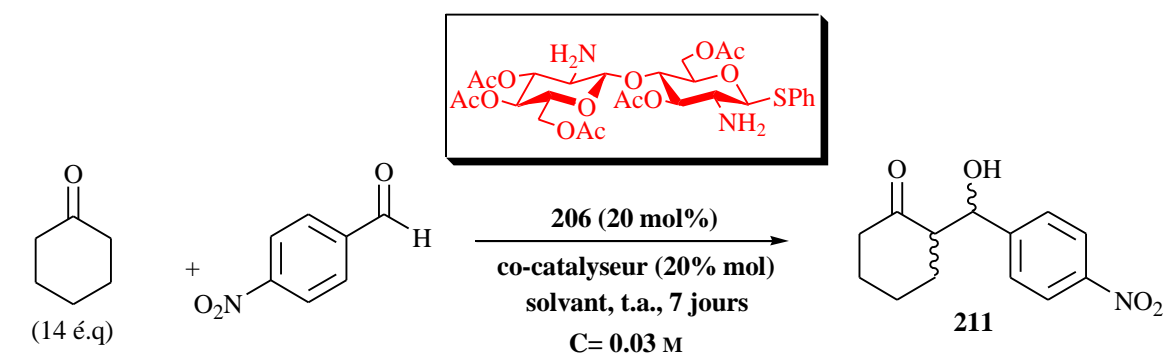
### **III.C. L'organocatalyse**

Cette partie se divisera en deux sous-parties à savoir l'organocatalyse dans les solvants organiques et celle réalisée en milieu aqueux. Pour toutes les réactions organocatalysées, les rendements et les rapports diastéréoisomériques ont été déterminés par analyse des spectres RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel en présence d'un étalon interne approprié. De même, le brut réactionnel dilué est directement soumis à une analyse HPLC utilisant une colonne chirale. La détermination de la configuration des adduits a été établie par comparaison avec les données de la littérature.

#### **III.C.1. L'organocatalyse dans les solvants organiques**

La réaction d'aldolisation énantiosélective impliquant la cyclohexanone et le 4-nitrobenzaldéhyde a été choisie comme réaction modèle. Nous présenterons ici les résultats de deux catalyseurs solubles en milieu organique.

L'effet du solvant a été étudié en présence du catalyseur **206**, le  $\beta$ -thiochitobioside peracétylé. Les résultats sont présentés dans le tableau 29.

					
entrée	solvant	co-catalyseur	syn/anti <sup>a</sup>	% ee (syn/anti) <sup>b</sup>	Rdt (%) <sup>c</sup>
1	DCM	-	-	-	-
2	DCM	ac.4-nitrobenzoïque	1/1.1	9/29	76
3	DCM	ac.stéarique	1/1.5	7/33	24
4	DCM	dinitrophénol	1/1	13/19	3
5	sans solvant	-	1/1.8	22/12	15
6	sans solvant	dinitrophénol	1/1.4	24/24	9
7	MeOH	-	1/1.3	17/14	41
8	MeOH	ac.4-nitrobenzoïque	-	-	-
9 <sup>d</sup>	THF	ac.benzoïque	-	-	-
10 <sup>e</sup>	THF	ac.4-nitrobenzoïque	-	-	-

<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H, <sup>b</sup> Déterminé par analyse HPLC chirale, <sup>c</sup> Rdts déterminés par étalonnage interne avec le 4-méthoxybenzaldéhyde, <sup>d</sup> Temps de réaction est de 15 h

<sup>e</sup> Réaction réalisée à -40 °C pendant 24 h

**Tableau 29**

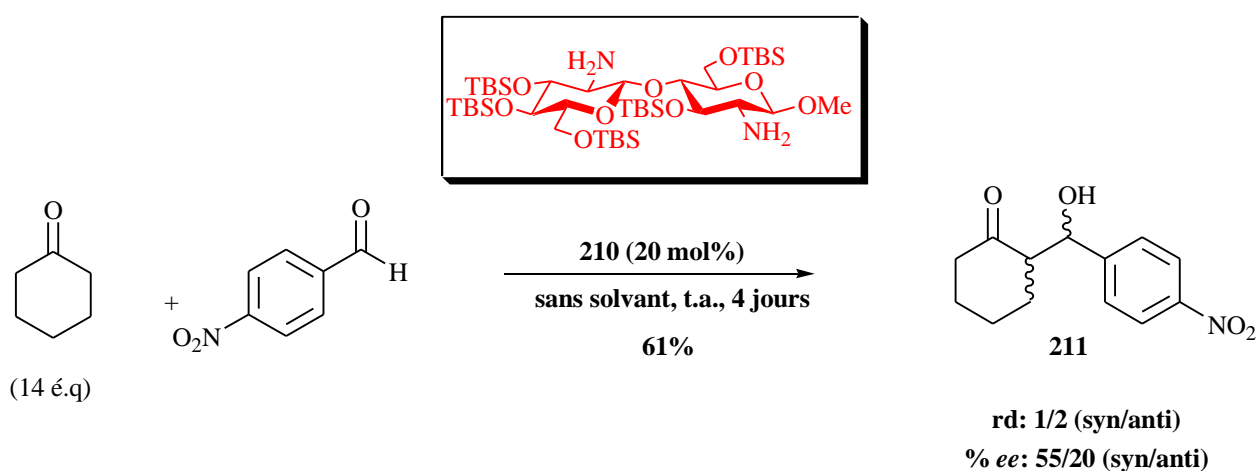
Nous avons constaté que la réaction conduite dans le dichlorométhane ne permet pas, après 7 jours de réaction, d'isoler les produits d'aldolisation (entrée 1). L'utilisation d'un co-catalyseur acide est nécessaire pour observer une conversion (entrées 2-4). Parmi les trois acides testés, l'acide 4-nitrobenzoïque s'est révélé le plus efficace en terme de rendement. Dans ces conditions, les adduits sont isolés avec 76% de rendement.

Afin d'augmenter les rendements, la réaction est réalisée sans l'addition de solvant supplémentaire autre que la cyclohexanone, qui joue le double rôle de réactif et de solvant

(entrées 5-6). Mais ce protocole n'a pas permis d'améliorer les résultats puisque de faibles rendements sont obtenus. De manière surprenante, le méthanol s'est avéré être un solvant permettant d'isoler les produits désirés avec un rendement moyen de 41% mais qui est supérieur à ceux obtenus dans le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane. Par contre, nous avons été surpris de constater que l'addition d'un co-catalyseur acide inhibe complètement la réaction (entrée 8). Ce résultat reste encore inexpliqué.

Toutefois, lorsque que nous avons observé une conversion notable, les excès énantiomériques restent faibles et n'excèdent pas les 33%.

Le manque de réactivité de ce catalyseur peut s'expliquer par la présence des groupements acétyles électroattracteurs qui diminuent la nucléophilie des fonctions amine, siège de la réaction. Nous avons donc utilisé le dérivé du chitobiose silylé **210**, considéré comme plus réactif (Schéma 130).



**Schéma 130**

Dans les conditions dites sans solvant, le rendement, après 4 jours, est de 61%. Ce résultat conforte donc notre hypothèse que l'utilisation de groupements protecteurs de fonctions alcool riches en électrons permet d'augmenter les rendements. Le rapport diastéréoisomérique, déterminé par analyse RMN du proton, est de 1/2 en faveur du diastéréoisomère *anti*. Une analyse par chromatographie liquide haute performance chirale permet de calculer les excès énantiomériques qui sont de 55% pour le diastéréoisomère *syn* et de 20% pour diastéréoisomère *anti*. Ces excès sont supérieurs à ceux obtenus en présence du catalyseur **206**.

Malheureusement, faute de produit, nous n'avons pas pu approfondir cette étude mais il serait intéressant de le faire compte-tenu des résultats encourageants en terme de rendement et d'énantiosélectivité.

Parallèlement à ces travaux, les réactions d'aldolisation en milieu aqueux avaient été initiées. Cette approche présentait l'avantage de ne pas utiliser de groupements protecteurs sur les oligomères de chitosane qui pouvaient influencer les rendements de réaction.

### III.C.2. L'organocatalyse en milieu aqueux

L'eau présente un solvant idéal pour réaliser des réactions chimiques vu sa grande abondance sur la planète et sa non-toxicité. De part ses propriétés, il est considéré comme un "solvant vert". L'utilisation de ce solvant permet de solubiliser les catalyseurs possédant des fonctions alcools mais pas les composés de départ ce qui conduit à réaliser une réaction à l'interface entre deux milieux.

Des réactions d'aldolisation énantiosélectives réalisées dans l'eau en présence de la (*S*)-proline supportée soit sur la glucosamine<sup>198</sup> soit sur le chitosane<sup>199</sup> ont été décrites dans la littérature. Nous présentons ci-dessous les réactions d'aldolisation réalisées avec les dérivés de glucosamine et les oligomères de chitosane dont la fonction amine primaire joue le rôle de site catalytique.

#### III.C.2.a. La réaction d'aldolisation dans l'eau en présence des catalyseurs de type thioglycoside

La réaction d'aldolisation entre la cyclohexanone et le 4-nitrobenzaldéhyde est réalisée en présence du  $\beta$ -thiochitobioside **183**. Les conditions réactionnelles que nous avons appliquées sont une concentration en organocatalyseur de 0.04 M, un excès de cyclohexanone (14 équivalents) ce qui lui confère un double rôle de réactif et de solvant, en présence ou non de co-catalyseur.

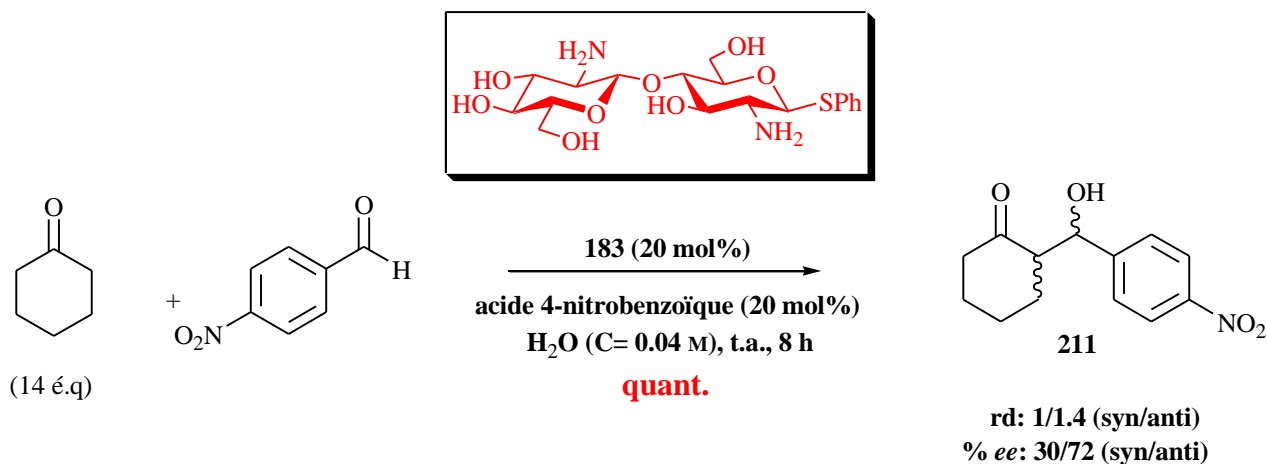


Schéma 131

La réaction réalisée sans co-catalyseur acide nécessite plusieurs jours pour obtenir une conversion totale. Par contre, ce temps est très largement réduit en présence de 20 mol% d'acide 4-nitrobenzoïque puisqu'au bout de 8 heures de réaction, la conversion est totale et le rendement en produits d'aldolisation est quantitatif. La réaction est peu diastéréosélective puisque le rapport

<sup>198</sup> M. De Nisco, S. Pedatella, S. Bektaş, A. Nucci, R. Caputo, *Carbohydr. Res.* **2012**, 356, 273-277.

<sup>199</sup> H. Zhang, W. Zhao, J. Zou, Y. Liu, R. Li, Y. Cui, *Chirality* **2009**, 21, 492-496.

diastéréoisomérique est légèrement en faveur de l'isomère *anti*. Par contre, l'excès énantiomérique de 72% pour le diastéréoisomère *anti* commence à être intéressant.

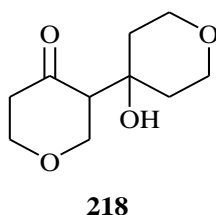
Suite à ces résultats encourageants, la réaction d'aldolisation a été étendue, en présence d'acide, à d'autres cétones cycliques ou acycliques dont les résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

entrée	t (h)	produit	syn/anti <sup>a</sup>	% ee (syn/anti) <sup>b</sup>	Rdt (%) <sup>c</sup>
1	8	 <b>212</b>	2.4/1	36/35	70 (100) <sup>d</sup>
2	24	 <b>213</b>	1/1.9	-/54	100
3	8	 <b>214</b>	3.6/1	-	100
4	24	 <b>215</b>	1/1.1	19/38	100
5	24	 <b>216</b>	1/1	31/29	61
6	24	 <b>217</b>	2.3/1	72/33	42
7	24	 <b>180</b>	-	19	92 (100)

<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H, <sup>b</sup> Déterminé par analyse HPLC chirale (*ee* produits purifiés), <sup>c</sup> Rdts déterminés par étalonnage interne avec le 4-méthoxybenzaldéhyde, <sup>d</sup> Valeurs entre parenthèse indiquent la conversion

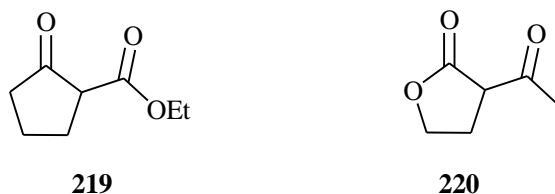
**Tableau 30**

Dans la majorité des cas, les rendements en produits d'aldolisation sont bons et varient de 61 à 100%. La réaction avec la 3-pentanone s'avère plus lente et les adduits sont isolés, après 24 heures, avec seulement 42% de rendement (entrée 6). D'autre part, les réactions se révèlent peu dia- et stéréosélectives. Il est important de noter que les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec la cyclohexanone et la pentan-3-one. Par contre, les produits d'aldolisation résultant de la réaction entre la cyclohexanone et le 4-oxotétrahydropyrane (entrée 3), sont isolés sous forme racémique révélant ainsi une induction asymétrique nulle. Il est encore intéressant de remarquer que cette réaction conduit également à la formation d'un produit d'auto-aldolisation **218**, isolé avec un rendement de 26%, un cas rare ou non reporté en organocatalyse.



**Schéma 132**

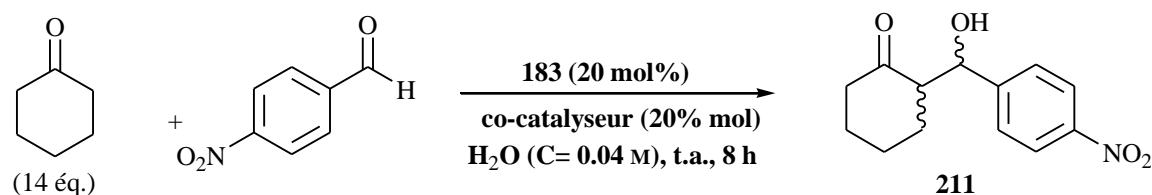
Lorsque la réaction est effectuée en présence des cétones **219** et l' $\alpha$ -acétyl- $\gamma$ -butyrolactone **220**, aucun adduit n'est détecté, même après 24 h de réaction.



**Schéma 133**

La différence de solubilité entre les composés de départ et les produits d'aldolisation, solubles en milieu organique, et le catalyseur, soluble en phase aqueuse, nous ont encouragé à explorer le recyclage éventuel de ce catalyseur. L'extraction des adduits est réalisée par l'addition du 2-méthyltetrahydrofurane, solvant dans lequel les adduits et l'acide 4-nitrobenzoïque sont solubles. Les phases organiques sont ensuite traitées par une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  afin de neutraliser l'acide et éviter ainsi les produits de crotonisation.

Après chaque cycle, les mêmes quantités des réactifs et d'acide 4-nitrobenzoïque sont ajoutées à la phase aqueuse contenant l'organocatalyseur (Tableau 31).



essai	<i>syn/anti</i>	% <i>ee</i> ( <i>syn/anti</i> )	Rdt (%)
1	1/1.5	44/87	100
2	1/1.9	51/86	100
3	1/1.8	59/88	90
4	1/1.9	61/86	88
5	1/1.9	63/89	62
6	1/2	65/87	18

<sup>a</sup> Déterminé par RMN  $^1\text{H}$ , <sup>b</sup> Déterminé par analyse HPLC chirale, <sup>c</sup> Rdts déterminés par étalonnage interne avec le 4-méthoxybenzaldéhyde

**Tableau 31**

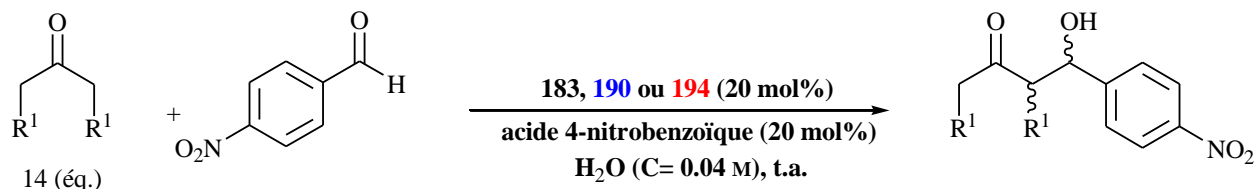
Nous avons ainsi montré que le recyclage du catalyseur pouvait être réalisé six fois sans perte de sélectivité. L'augmentation des excès énantiomériques comparés à ceux décrits dans le schéma 131 résulte sûrement de la pureté de l'organocatalyseur. En effet, la seule différence entre les deux expériences réside dans la provenance du catalyseur, issu de deux lots de synthèse différents. Une chute de rendement (18%) est observée au bout du sixième essai. L'évaporation de la phase aqueuse en but de récupérer l'organocatalyseur **183** révèle l'absence totale de ce dernier. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse, qu'à chaque cycle catalytique, une petite partie de catalyseur est extraite avec le 2-méthyltétrahydrofurane. Si cette hypothèse est fondée, ce résultat nous indique également qu'une quantité plus faible de catalyseur peut être utilisée sans affecter l'énantio- et la diastéréosélectivité. Cependant, ces expériences de recyclage devront *être* réitérées afin de confirmer ces résultats. Il serait également intéressant de changer de réactifs entre les différents cycles.

Afin de déterminer le rôle du degré de polymérisation sur la sélectivité de la réaction d'aldolisation, celle-ci a été étendue au monomère et au trimère correspondant.

#### *Influence du degré de polymérisation*

Les principaux résultats en présence du monomère **194** et du trimère **190** sont représentés ci-dessous. Certaines cétones ont été exclues soit parce qu'elles étaient solides (comme la

cyclooctanone et la tétrahydro-4H-thiopyran-4-one) soit parce qu'elles conduisaient à des produits d'auto-aldolisation. Un code couleur a été adopté afin de comparer les résultats : en rouge les résultats obtenus avec le monomère, en bleu ceux avec le trimère et en noir ceux avec le dimère.



entrée	t (h)	produit	syn/anti <sup>a</sup>	% ee (syn/anti) <sup>b</sup>	Rdt (%) <sup>c</sup>
1	8		2.2/1 2.4/1 2.3/1	46/37 36/35 38/30	70 (100) <sup>d</sup> 70 (100) 76 (100)
2	8		1/1.3 1/1.4 1/1.7	8/72 30/72 52/77	100 100 100
3	24		1/1 1/1.1 1/1.1	53/22 19/38 10/41	47 100 88
4	24		2/1 2.3/1 1.9/1	n.d/57 72/33 n.d/18	16 42 42

<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H, <sup>b</sup> Déterminé par analyse HPLC chirale, <sup>c</sup> Rdts déterminés par étalonnage interne avec le 4-méthoxybenzaldéhyde, <sup>d</sup> Les valeurs entre parenthèse indiquent la conversion

**Tableau 32**

Avant d'analyser les résultats, nous n'avons pas pu déterminer l'excès énantiomérique de l'adduit aldolique *syn* résultant de la réaction en présence de la pentan-3-one pour cause du chevauchement du pic en HPLC avec celui de l'aldéhyde. De plus, ces résultats ne représentent qu'une seule série d'expériences qui devra être confirmée.

D'une manière générale, les rendements des réactions sont bons et deviennent quantitatifs en présence des cétones cycliques. Les résultats nous montrent également que, pour les cétones les moins réactives (entrées 3 et 4), l'oligomérisation permet d'améliorer les rendements. Ainsi, en présence de chitobiose, les rendements sont doublés. Cependant, comparé au dimère, l'utilisation du trimère n'apporte pas de réelles améliorations. De plus, quelque soit le catalyseur utilisé, les rapports diastéréoisomériques sont toujours du même ordre de grandeur. Il est intéressant de noter que l'influence de l'oligomérisation, liée à la présence de plusieurs sites de catalyse possibles, sur



les excès énantiomériques est surtout visible pour les adduits *syn*. En effet, les rendements des réactions en présence de cyclohexanone sont identiques avec le dimère **183** et le trimère **190**. L'excès énantiomérique pour le diastéréoisomère *anti* est identique (72-77% *ee*) alors qu'il augmente sensiblement pour le diastéréoisomère *syn* en fonction de l'oligomérisation. En effet il augmente de 8 à 52% (entrée 2). Par contre, en présence de la pentan-3-one, les excès énantiomériques pour le diastéréoisomère *anti* diminuent en fonction du degré d'oligomérisation. En effet, ils chutent de 57% à 18% en présence du chitotriose **190** (entrée 4). Nous n'avons pas pu déterminer l'influence sur le diastéréoisomère *syn*.

Dans le but d'estimer l'influence de la seconde unité de glucosamine nous aurions pu envisager de protéger sélectivement la fonction amine de l'unité non réductrice. Malheureusement, la synthèse de cette molécule nécessiterait plusieurs étapes réactionnelles à partir des monomères judicieusement protégés.

### ***III.C.2.b. La réaction d'aldolisation dans l'eau en présence des catalyseurs de type méthylglycoside***

Nous avons ensuite essayé de déterminer si la partie aglycone avait une influence sur la sélectivité de la réaction d'aldolisation. Comme précédemment, nous avons réalisé notre étude en présence du 4-nitrobenzaldéhyde comme entité électrophile et du  $\beta$ -méthylchitosane **199** comme catalyseur (Tableau 33).

<p> <math>\text{R}^1\text{CH}_2\text{C(=O)CH}_2\text{R}^2 + \text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{CHO} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O (C= 0.04 M), t.a.}]{199 (20 \text{ mol\%}), \text{acide 4-nitrobenzoïque (20 mol\%)}}</math> </p> <p>(14 éq.)</p>					
entrée	t (h)	produit	syn/anti <sup>a</sup>	% ee (syn/anti) <sup>b</sup>	rdt (%) <sup>c</sup>
1	8	<p><b>212</b></p>	2.3/1	30/18	71 (100) <sup>d</sup>
2	8	<p><b>211</b></p>	1/1.5	41/80	100
3	24	<p><b>213</b></p>	1/1.8	43/32	81
4	8	<p><b>214</b></p>	2.3/1	3/3	100
5	24	<p><b>215</b></p>	1.4/1	4/25	24
6	24	<p><b>216</b></p>	-	-	-
7	24	<p><b>217</b></p>	1.2/1	n.d/2	13
8	24	<p><b>180</b></p>	-	15	67

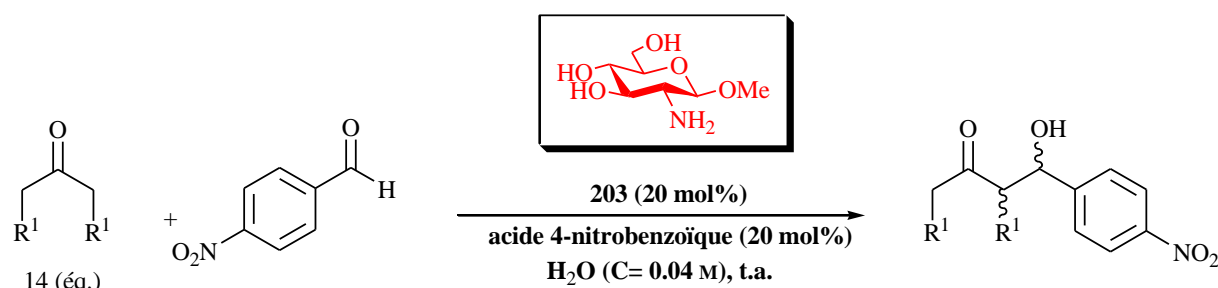
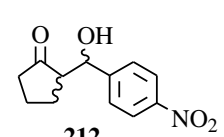
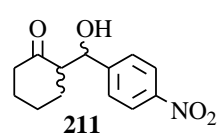
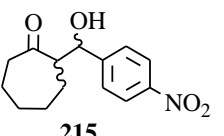
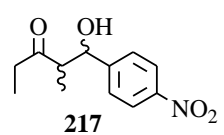
<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H, <sup>b</sup> Déterminé par analyse HPLC chirale, <sup>c</sup> Rdt<sub>s</sub> déterminés par étalonnage interne avec le 4-méthoxybenzaldéhyde, <sup>d</sup> Les valeurs entre parenthèse indiquent la conversion

**Tableau 33**

Les rendements de la réaction varient de 13 à 100%. Ces résultats montrent que cet organocatalyseur est un peu moins actif que son analogue thiophényle **183**. Par exemple, les rendements des réactions impliquant la cycloheptanone, la cyclooctanone, la pentan-3-one ou l'acétone diminuent de manière significative en présence de ce catalyseur. Pour chacune des cétones utilisées, les rapports diastéréoisomériques sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus avec l'analogue thiophényle **183**. Les excès énantiomériques sont très modestes voire nuls dans certains cas. Le meilleur excès obtenu est celui obtenu pour l'adduit *anti* résultant de la réaction avec la cyclohexanone. Les rapports diastéréoisomériques et les excès énantiomériques obtenus sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus avec l'analogue thiophényle ce qui nous fait penser que la partie aglycone a peu d'influence sur la sélectivité de la réaction d'aldolisation.

*Influence du degré de polymérisation*

Nous avons ensuite comparé l'induction asymétrique du monomère par rapport au dimère (Tableau 34).

					
entrée	t (h)	produit	syn/anti <sup>a</sup>	% ee (syn/anti) <sup>b</sup>	rdt (%) <sup>c</sup>
1	8	 <b>212</b>	1.8/1	4/3	76 (100) <sup>d</sup>
2	8	 <b>211</b>	1/1.8	9/9	92 (100)
3	24	 <b>215</b>	-	-	-
4	24	 <b>217</b>	-	-	-

<sup>a</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H, <sup>b</sup> Déterminé par analyse HPLC chirale, <sup>c</sup> Rdts déterminé par étalonnage interne avec le 4-méthoxybenzaldéhyde, <sup>d</sup> Les valeurs entre parenthèse indiquent la conversion

**Tableau 34**

La comparaison des deux catalyseurs met en évidence que le monomère est moins actif que le dimère correspondant. En effet, aucun adduit n'est détecté en présence de la cycloheptanone et la pentan-3-one alors que les rendements de la réaction catalysée avec le dimère **199** sont, respectivement de 24 et 13%. Même si les rapports diastéréoisomériques sont sensiblement identiques, les excès énantiomériques sont eux très différents. En présence du  $\beta$ -méthylglucopyranoside **203**, les excès énantiomériques sont nuls alors que pour le dimère ces excès pouvaient atteindre la valeur de 80%. Contrairement à l'organocatalyseur de type thioéther, l'augmentation du nombre de fonction amine a une grande influence sur le rendement et sur l'énantiosélectivité de la réaction. Nous pouvons penser que les deux fonctions amine sont le siège de la catalyse. Pour infirmer cette hypothèse, il aurait fallu protéger sélectivement une des deux fonctions amine et étudier l'induction asymétrique de ce nouveau catalyseur. Mais la protection sélective d'une seule fonction amine s'avère compliquée. Nous avons également constaté que l'induction asymétrique est bien plus importante en présence du dimère que du monomère. Afin d'expliquer ce résultat, nous pouvons supposer que la seconde unité glucosamine encombre fortement une des faces de l'aldéhyde lors de l'état de transition.

Il est important de noter que nous avons mené une étude préliminaire sur les réactions d'aldolisation catalysées par le  $\beta$ -méthylglucopyranoside **203** entre la cétone ou la cyclohexanone et le 4-méthoxybenzaldéhyde dans la saumure. Ces conditions avaient été utilisées avec succès par l'équipe de Barbas.<sup>200</sup> Nous pensions que la saturation de la phase aqueuse pouvait favoriser les interactions hydrophobes entre le catalyseur et les composés de départ augmentant ainsi la vitesse de réaction. Malheureusement, même en présence de l'acide 4-nitrobenzoïque comme co-catalyseur, nous n'avons pas observé d'adduits après 72 heures de réaction.

Nous avons montré que les catalyseurs possédant une partie aglycone de type OMe ou SPh avaient des comportements différents dans les réactions d'aldolisation asymétriques. En effet, le degré de polymérisation n'a que peu d'influence en présence du catalyseur possédant un groupement thioéther. Par contre, le fait d'introduire une seconde unité glucosamine sur la méthylglucosamine conduit à une augmentation importante des excès énantiomériques. Quelque soient les catalyseurs utilisés, la réaction s'est révélée peu diastéréosélective. Comparée aux résultats de la littérature,<sup>193</sup> l'utilisation de chitobiose **183** et de la méthylglucosamine **199** dans les réactions d'aldolisation asymétriques impliquant la cyclohexanone conduit à des conversions totales après 8 heures alors qu'en présence de chitosane, 24 heures de réaction sont nécessaires pour obtenir un rendement de 85%. Dans les deux cas, les excès énantiomériques sont du même ordre de grandeur.

### ***III.C.2.c. Diverses réactions organocatalysées par 183 et 203***

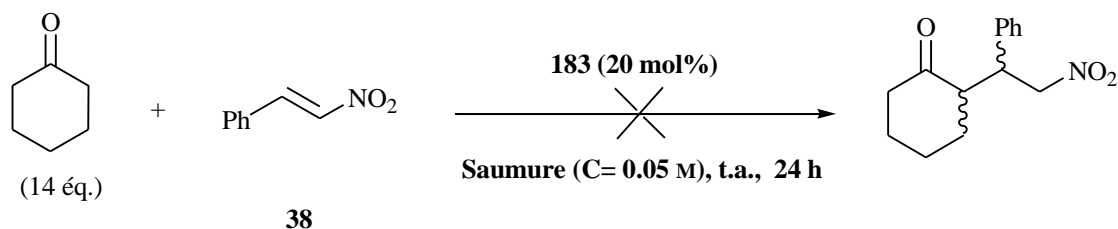
Nous avons choisi deux catalyseurs notamment le dimère **183** et le monomère **203** afin d'évaluer les réactions que ce type de molécule pouvait catalyser.

---

<sup>200</sup> N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966-4967.

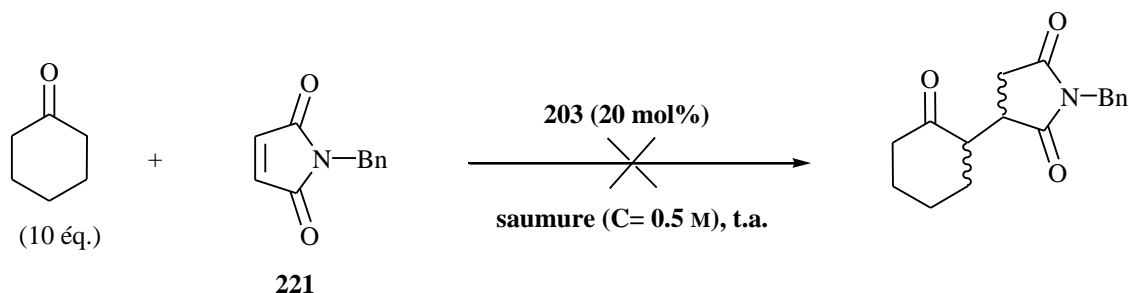
*Réaction de Michael*

Une série de réactions de Michael ont été réalisées. Elles mettent en jeu la cyclohexanone et le nitrostyrène **38** ou le *N*-benzyl maléimide **221** comme accepteurs de Michael.



**Schéma 134**

Quelque soient l'accepteur de Michael utilisé ou le catalyseur **183** ou **203**, aucun produit d'addition n'est observé.



entrée	t (jours)	co-catalyseur (20 mol%)	syn/anti	% ee (syn/anti)	Rdt (%)
1	10	-	-	-	-
2	4	ac.4-nitrobenzoïque	-	-	-

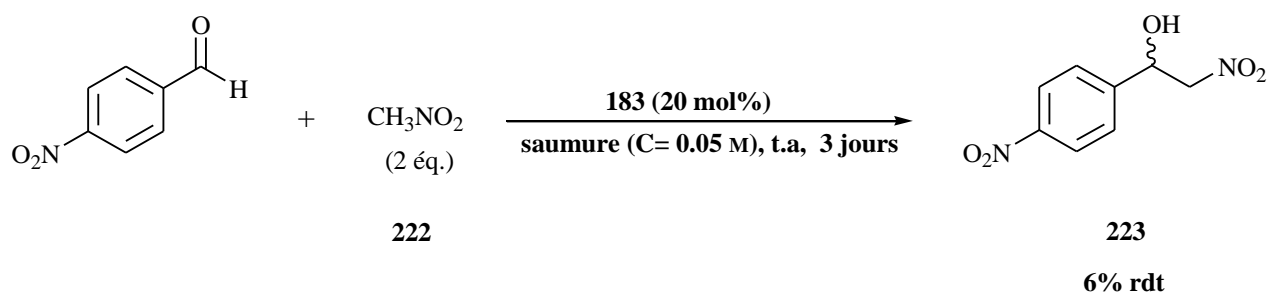
**Tableau 35**

*Réaction de Henry*

La réaction de Henry consiste à condenser une espèce nitronate, générée *in situ* à partir d'un nitroalcane, et un composé carbonyle pour conduire à la formation d'un  $\beta$ -nitroalcool.<sup>201</sup>

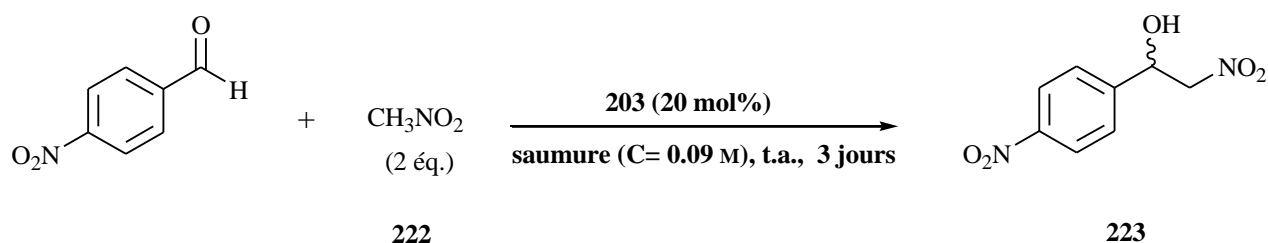
Nous avons évalué la réactivité du catalyseur **183** dans la réaction entre le nitrométhane **222** et le 4-nitrobenzaldéhyde (Schéma 135).

<sup>201</sup> Y. Alvarez-Casao, E. Marques-Lopez, R. P. Herrera, *Symmetry* **2011**, 3, 220-245.



**Schéma 135**

Seuls 6% de produit de condensation ont été isolés après 3 jours de réaction à température ambiante. Par contre, de meilleures conversions sont obtenues avec le  $\beta$ -méthylglucopyranoside **203** mais aucune induction asymétrique n'est observée.



entrée	co-catalyseur (20 mol%)	% ee (syn/anti)	Rdt (%)
1	-	-	68
2	ac.4-nitrobenzoïque	2	23

**Tableau 36**

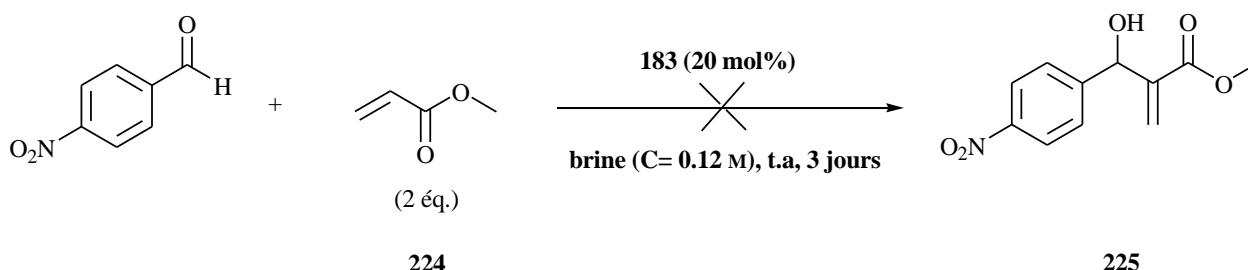
Le tableau 36 montre que l'ajout du co-catalyseur diminue le rendement en produit d'addition **223**. L'explication la plus probable est que l'ajout de l'acide diminue la concentration de l'ion nitronate, espèce nucléophile dans le milieu. En présence d'un acide, l'équilibre est déplacé vers la formation du nitrométhane **222**.

#### *Réaction de Morita–Baylis–Hillman (MBH)*

La réaction de Morita-Baylis-Hillman permet de créer une liaison carbone-carbone entre la position  $\alpha$  d'un alcène activé et le carbone d'un électrophile, souvent un aldéhyde. Cette réaction est souvent catalysée par une amine tertiaire comme le DABCO. De nombreux organocatalyseurs sont capables de réaliser la réaction de "MBH" en version asymétrique. Citons le travail de Lu et

al.<sup>202</sup> utilisant les dérivés d'amine tertiaire du  $\beta$ -isocupreidine comme organocatalyseur asymétrique pour la réaction entre les isatines et différents acrylates dans la préparation des 3-hydroxy-2-oxindoles-3-substitués, motifs trouvés dans de nombreux produits naturels et ayant des propriétés thérapeutiques importantes.

Nous avons testé le catalyseur **183** dans la réaction du 4-nitrobenzaldéhyde et l'acrylate de méthyle **224**. Cela n'a pas conduit à la formation du produit désiré **225** malgré une concentration relativement élevée de catalyseur (Schéma 136).



**Schéma 136**

Ces études préliminaires nous indiquent clairement la limite d'application de ces organocatalyseurs. Cependant, ces réactions ont été réalisées dans la saumure, solvant qui ne conduisait pas au meilleur rendement. Il serait intéressant de réitérer ces expériences dans l'eau.

### **III.D. Conclusion et perspectives**

Cette partie a été consacrée à l'étude de l'induction asymétrique de dérivés de chitosane de taille définie en tant qu'organocatalyseurs chiraux dans les réactions classiques de la chimie organique telles que la réaction d'aldolisation, de Michael et d'Henry. Nous avons montré que les dérivés de chitosane pouvaient catalyser les réactions d'aldolisation asymétriques en milieu aqueux et qu'un recyclage du catalyseur pouvait être envisagé sans perdre son activité. Le degré de polymérisation semble avoir un fort impact sur l'énantiosélectivité de la réaction en présence des catalyseurs possédant un groupement méthoxy en position anomérique contrairement à leurs analogues thiophényle. Nous avons également montré que le champ d'application de ces catalyseurs était limité puisque les réactions de Michael, d'Henry et de Moroyta-Baylis-Hillman organocatalysées se sont révélées infructueuses.

L'impact de la présence de plusieurs sites amine primaire sur la stéréosélectivité peut être révélé en synthétisant des organocatalyseurs possédant une seule fonction amine protégée par un groupement protecteur.

Les organocatalyseurs dérivés de la glucosamine ou des oligomères de chitosane sont plus actifs lorsque ces derniers sont protégés avec des groupements électrodonneurs. Ainsi, le travail devra s'orienter vers la synthèse de nouveaux catalyseurs substitués par des groupements

<sup>202</sup> F. Zhong, G.-Y. Chen, Y. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *13*, 82-85.

## *Catalyse énantiosélective par les oligomères de chitosane*

benzyle ou alkyle dans le but de les tester dans des réactions d'organocatalyse dans les solvants organiques.



## **Conclusion générale**

## Conclusion générale

Dans cette thèse, l'objectif principal était d'accéder à des oligomères de taille bien définie dérivés du chitosane comme organocatalyseurs substitués de la (*S*)-proline. Ces catalyseurs sont issus de la biomasse, et plus précisément de l'acétylolyse de la chitine. Afin de fonctionnaliser rapidement ces oligomères, des réactions de glycosylation sous activation micro-ondes ont été développées. Ainsi, une quantité catalytique de triflate de cuivre(II) (15-30 mol%) permet de catalyser ces réactions de glycosylation entre les dérivés peracétylés de la glucosamine, galactosamine ou du chitobiose de configuration  $\alpha$  et différents accepteurs (i.e. alcools, thiols, phénol). Cette méthode non-conventionnelle de glycosylation présente l'avantage de conduire aux produits désirés en un temps court comparé au chauffage classique et d'être réalisée en absence d'atmosphère inerte quelque soient les accepteurs utilisés (alcools ou thiols). Malheureusement, lorsque l'accepteur est un sucre, aucune réaction de glycosylation n'est observée. Dans tous les cas, les produits glycosylés de configuration  $\alpha$  sont obtenus majoritairement malgré la présence de la fonction acétamide, groupement participant, en position C-2. La diastéréosélectivité résulte d'une anomérisation *in situ* de l'isomère cinétique  $\beta$ . Cette méthodologie a été étendue avec succès aux dérivés du chitobiose ce qui nous a permis d'accéder à des précurseurs avancés de catalyseurs se différenciant par leur partie aglycone (éther ou thioéther).

De part la présence de plusieurs fonctions alcools sur le chitosane, des catalyseurs solubles soit en milieux organiques soit en milieu aqueux ont été synthétisés en peu d'étapes. Une séquence réactionnelle simple, qui requiert un minimum d'étape de purification, a été mise au point pour la synthèse des oligomères et monomères complètement déprotégés.

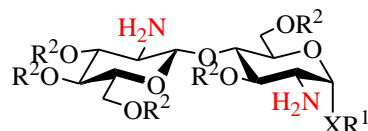
Les différents résultats des réactions d'aldolisation réalisées en solvant organique nous ont permis de conclure que la présence de groupements protecteurs électroattracteurs (i.e. acétyle) a un effet négatif sur la réactivité des catalyseurs contrairement aux groupements électrodonneurs (i.e. TBS). En effet, en présence d'éthers *tert*-butyldiméthylsilyle, la réactivité et la sélectivité sont nettement améliorées.

Par contre, les résultats les plus prometteurs que nous avons obtenus utilisent des organocatalyseurs solubles dans l'eau. Nous avons montré que les dimères se sont révélés les plus performants pour la catalyse énantiosélective de la réaction d'aldolisation impliquant différentes cétones (linéaire et cyclique) et le 4-nitrobenzaldéhyde en présence de l'acide 4-nitrobenzoïque comme co-catalyseur. Un temps réactionnel de 8 à 24 heures est suffisant pour obtenir des rendements quantitatifs dans la plupart des cas. Les meilleurs excès énantiomériques que nous avons obtenu sont de 89% pour l'adduit *anti* résultant de la réaction d'aldolisation avec la cyclohexanone. Nous avons également montré que l'organocatalyseur pouvait être réutilisé dans plusieurs cycles catalytiques sans perte d'activité. Bien que nous n'ayons pas pu déterminer l'influence d'un second site catalytique sur le chitobiose, l'utilisation du chitotriose n'apporte pas de réelles améliorations. De plus, l'utilisation du dimère représente une alternative intéressante au chitosane qui est peu soluble dans l'eau.

En perspective, compte-tenu de la plus grande réactivité des catalyseurs monomériques de configuration  $\alpha$  comparée à leurs analogues  $\beta$ , nous proposons de synthétiser et d'utiliser des

## *Conclusion générale*

dimères possédant une partie aglycone de configuration  $\alpha$  comme le montre le schéma ci-dessous :



X= S, O.

R<sup>1</sup>= Me, Ph, TBS

R<sup>2</sup>= H, Me, Bn, TBS

La méthode de glycosylation par activation micro-ondes que nous avons développée permettrait d'accéder rapidement à ces structures.

Le travail que j'ai réalisé m'a permis de valoriser la biomasse et cela en montrant que la chitine, le second polysaccharide le plus abondant sur notre planète, peut être utilisée pour fournir des produits utiles en organocatalyse énantiosélective.

## **Experimental section**

## *Experimental section*

### **1. General informations**

All air sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere in oven-dried glassware.

Solvents:

- Methanol was dried over 3 Å molecular.
- Pyridine was dried over potassium hydroxide.
- Tetrahydrofuran was distilled over sodium-benzophenone in a continuous still under an argon atmosphere.
- Dichloromethane and acetonitrile were dried by passing through a column of activated alumina (dry solvent station GT S100, Glass Technology®).
- Other solvents such as acetone and DMSO were used as supplied by commercial sources.

Chromatography:

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel 60 F254 sheets (Merck) and visualized using combination of UV (250 nm), orcinol, potassium permanganate or phosphomolybdic acid staining. Flash column chromatography was performed using 35-70 µm silica gel (SDS 60 ACC) as the stationary phase.

NMR:

NMR spectra were recorded on Brüker DPX 250, AV300, AV360 NMR or DRX-400 spectrometers at room temperature. Data for <sup>1</sup>H NMR spectra were reported as follows: chemical shifts (δ ppm) (multiplicity, coupling constant (Hz), integration. Chemical shifts were determined relative to internal CHCl<sub>3</sub> (<sup>1</sup>H, δ = 7.26), CDCl<sub>3</sub> (<sup>13</sup>C, δ = 77.10), CHD<sub>2</sub>OD (<sup>1</sup>H, δ = 3.31), CD<sub>3</sub>OD (<sup>13</sup>C, δ = 49.15), CHD<sub>2</sub>COCD<sub>3</sub> (<sup>1</sup>H, δ = 2.04), (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (<sup>13</sup>C, δ = 29.8), DMSO-d<sub>6</sub> (<sup>1</sup>H, 2.50), DMSO-d<sub>6</sub> (<sup>13</sup>C, δ = 39.50), HOD (<sup>1</sup>H, δ = 4.80). The following abbreviations were used for the multiplicities: app (apparent), br (broad), s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

The CDCl<sub>3</sub> for all NMR experiments was neutralized over dried Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Mass spectra:

Low and high-resolution mass spectra (positive ESI mode) were recorded respectively on Thermo Scientific TSQ and Brüker Daltonics MicrOTOF-QII mass spectrometers. Chemical ionization (CI) was performed by direct introduction on a Thermo Scientific DSQ mass spectrometer.

Melting point:

Melting points were determined in capillary tubes with a Stuart Melting point apparatus SMP10.

Optical rotation:

## *Experimental section*

Optical rotations were measured on a Jasco DIP-370 polarimeter using a 100 mm path-length cell at 589 nm.

### HPLC Analysis:

Chiral HPLC analyses were performed by Jasco chromatograph using CHIRALPAK IB, CHIRALPAK IA, CHIRALPAK AD-H or CHIRALCEL OJ-H columns with hexane-isopropyl alcohol or hexane-ethyl alcohol as the eluting solvents.

## **2. Experimental section for Chapter II**

- **General procedures**

### **Procedure 1: Microwave-assisted glycosylation reactions from $\alpha$ -per-*O*-acetylated *N*-acetylglucosamine (82)**

In a microwave vial equipped with a stirring bar, were added  $\alpha$ -peracetylated *N*-acetylglucosamine **82** (50 mg, 1 eq., 0.128 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (7 mg 0.15eq., 0.0193 mmol), the acceptor (4 eq.) and 1 mL of dichloroethane (DCE). The mixture was heated to 100°C under microwave irradiation (CEM DISCOVER®) for 40 minutes. After this time, a TLC analysis shows no further conversion. The mixture was cooled to room temperature, diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the organic layer was washed with an aqueous 1M HCl solution (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (toluene-acetone) to afford the corresponding glycosides.

### **Procedure 2: Microwave-assisted glycosylation reactions from $\alpha$ -per-*O*-acetylated *N,N'*-diacetylchitobiose (78)**

In a microwave vial equipped with a stirring bar, were added  $\alpha$ -peracetylated chitobiose **78** (50 mg, 1eq., 0.0737 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (8 mg, 0.3eq., 0.0222 mmol), the acceptor (4 eq.) and 1 mL of dichloroethane (DCE). The mixture was heated to 100°C under microwave irradiation (CEM DISCOVER®) for an appropriate time. The resulting mixture was cooled to room temperature, diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the organic layer was washed with an aqueous 1M HCl solution (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (toluene-acetone) to give the desired glycosides.

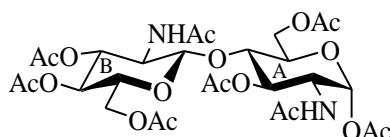
### **Procedure for chitin depolymerisation**

Chitin (60.0 g) was added portion-wise to an ice-cold mixture of acetic anhydride (300 mL) and sulfuric acid (30 mL). The suspension was stirred at 55 °C for 3 h to give a brown mixture, kept at room temperature for 16 h and then heated at 55 °C for 1 h to give a homogenous solution. This mixture was then poured into an ice-cold solution of sodium acetate (120 g) in water (1.2 L).

## Experimental section

The resulting solid was filtered off. The filtrate was extracted with dichloromethane (3 × 1.5 L). The combined organic layers were successively washed with water (4.5 L), an ice-cold saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (4.5 L), and water (4.5 L). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent was removed under reduced pressure to afford a yellow solid (46.7 g). The residue was purified by silica gel chromatography (dichloromethane/acetone: from 9/1 to 1/9) to afford six fractions. The first one, a UV active product, was identified as the  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehyde **81**<sup>203</sup> from acetylated glucosamine and the second one as 2-acetamido-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranose **82** (2.90 g, 2.5%). The next two fractions, which were recrystallized from MeOH/Et<sub>2</sub>O, were respectively identified as dimer **78** (4.12 g, 4.1%) and trimer **79** (1.62 g, 1.7%).

### (2-Acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-1,3,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranose (**78**)<sup>204</sup>



**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ ppm:** 6.08 (d,  $J_{1A,2A}$  = 9.8 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 6.04 (d,  $J_{NHB,2B}$  = 9.1 Hz, 1H, NH<sub>B</sub>), 5.71 (d,  $J_{NHA,2A}$  = 9.1 Hz, 1H, NH<sub>A</sub>), 5.21 (dd,  $J_{3A,4A}$  = 9.4,  $J_{3A,2A}$  = 10.9 Hz, 1H, H-3<sub>A</sub>), 5.12 (t,  $J_{3B,4B}$  =  $J_{3B,2B}$  = 9.5, 1H, H-3<sub>B</sub>), 5.04 (t,  $J_{4B,3B}$  =  $J_{4B,5B}$  = 9.5, 1H, H-4<sub>B</sub>), 4.47 (d,  $J_{1B,2B}$  = 8.2 Hz, H-1<sub>B</sub>), 4.45 (dd,  $J_{6A,6A}$  = 12.7 Hz,  $J_{6A,5A}$  = 3.2 Hz, 1H, H-6<sub>A</sub>), 4.40 (dd,  $J_{6B,6B}$  = 11.8 Hz,  $J_{6B,5B}$  = 3.9 Hz, 1H, H-6<sub>B</sub>), 4.36 (ddd,  $J_{2A,3A}$  = 10.9 Hz,  $J_{2A,NHA}$  = 9.1 Hz,  $J_{2A,1A}$  = 3.6 Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 4.17 (dd,  $J_{6A,6A}$  = 12.7 Hz,  $J_{6A,5A}$  = 2 Hz, 1H, H-6<sub>A</sub>), 4.01 (dd,  $J_{6B,6B}$  = 11.8 Hz,  $J_{6B,5B}$  = 2.3 Hz, 1H, H-6<sub>B</sub>), 4.03-3.99 (m, 1H, H-2<sub>B</sub>), 3.96-3.89 (m, 1H, H-5<sub>A</sub>), 3.77 (t,  $J_{4A,3A}$  =  $J_{4A,5A}$  = 9.4, H-4<sub>A</sub>), 3.65 (ddd,  $J_{5B,4B}$  = 9.5 Hz,  $J_{5B,6B}$  = 3.9 Hz,  $J_{5B,6B}$  = 2.3 Hz, 1H, H-5<sub>B</sub>), 2.22 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.96 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ ppm:** 171.4 (CO), 171.2 (CO), 170.8 (CO), 170.5 (CO), 170.4 (CO), 170.1 (CO), 169.2 (CO), 168.9 (CO), 101.7 (C-1<sub>B</sub>), 90.5 (C-1<sub>A</sub>), 75.9 (C-4<sub>A</sub>), 72.6 (C-3<sub>B</sub>), 71.9 (C-5<sub>B</sub>), 70.8 (C-3<sub>A</sub>), 70.7 (C-5<sub>A</sub>), 67.9 (C-4<sub>B</sub>), 61.7 (C-6<sub>B</sub>), 61.5 (C-6<sub>A</sub>), 54.5 (C-2<sub>B</sub>), 51.2 (C-2<sub>A</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>CO), 23.0 (CH<sub>3</sub>CO), 20.9 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO).

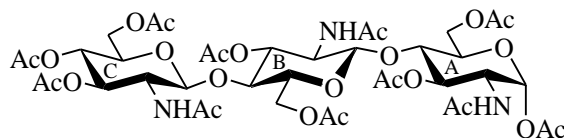
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>17</sub>[ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 699.2219; found: 699.2206.

**Mp:** 305-307°C (MeOH/Et<sub>2</sub>O).

<sup>203</sup> E. W. Thomas, *Carbohydr. Res.* **1974**, *33*, 175-177.

<sup>204</sup> K. Matsuoka, Y. Matsuzawa, K. Kusano, D. Terunuma, H. Kuzuhara, *Biomacromolecules* **2000**, *1*, 798-800.

**(2-Acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-1,3,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranose (79)**<sup>205</sup>:



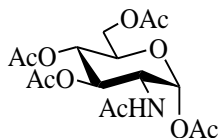
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD, 360 MHz)  $\delta$ ppm:** 5.98 (d,  $J_{1A,2A}$  = 3.6 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 5.17-5.03 (m, 2H, H-3<sub>A</sub> and H-3<sub>C</sub>), 5.00-4.87 (m, 2H, H-3<sub>B</sub> and H-4<sub>C</sub>), 4.43 (d,  $J_{1C,2C}$  = 8.7 Hz, 1H, H-1<sub>C</sub>), 4.32 (d,  $J_{1B,2B}$  = 8.2 Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.30-4.16 (m, 4H, H-2<sub>A</sub>, H-6<sub>A</sub>, H-6<sub>B</sub>, H-6<sub>C</sub>), 4.16-4.05 (m, 2H, H-6<sub>B</sub>, H-6<sub>C</sub>), 3.99-3.80 (m, 3H, H-6<sub>A</sub>, H-5<sub>A</sub>, H-2<sub>B</sub>), 3.79-3.46 (m, 5H, H-4<sub>A</sub>, H-4<sub>B</sub>, H-2<sub>C</sub>, H-5<sub>C</sub>, H-5<sub>B</sub>), 2.11 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.95 (s, 6H, 2OCOCH<sub>3</sub>), 1.93 (s, 6H, 2OCOCH<sub>3</sub>), 1.85 (s, 9H, 3OCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz)  $\delta$ ppm:** 171.4 (CO), 171.3 (CO), 171.1 (CO), 171.0 (CO), 170.8 (CO), 170.7 (CO), 169.6 (CO), 168.2 (CO), 101.4 (C-1<sub>B</sub>), 101.0 (C-1<sub>C</sub>), 90.4 (C-1<sub>A</sub>), 75.7 (C-4<sub>B</sub> and C-4<sub>A</sub>), 72.8 (C-3<sub>B</sub>), 72.7 (C-5<sub>B</sub>), 72.3 (C-3<sub>C</sub>), 71.7 (C-5<sub>C</sub>), 70.8 (C-3<sub>A</sub>), 70.5 (C-5<sub>A</sub>), 68.2 (C-4<sub>C</sub>), 62.5 (C-6<sub>A</sub>), 61.9 (C-6<sub>B</sub>), 61.7 (C-6<sub>C</sub>), 54.4 (C-2), 53.7 (C-2), 50.8 (C-2<sub>A</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>CO), 22.5 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.5 (CH<sub>3</sub>CO), 20.4 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>40</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>24</sub>[ $M$ +Na]<sup>+</sup>: 986.3224 found: 986.3231.

**Mp** > 310°C (MeOH/Et<sub>2</sub>O).

**2-Acetamido-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranose (82)**<sup>206</sup>



Acetic anhydride (35 mL, 372 mmol, 12 eq) was added to a solution of D-glucosamine hydrochloride **165** (7 g, 32.2 mmol) in pyridine (70 mL, 865.2 mmol, 27 eq). The reaction was stirred for 24 h at room temperature. Pyridine was then removed by coevaporation with toluene. The residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was successively washed with an aqueous 1M HCl solution, a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

<sup>205</sup> F. Nanjo, K. Sakai, T. Usui, I. Takai, Y. Ishido, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, 7, 67-82

<sup>206</sup> J. E. Heidlas, W. J. Lees, P. Pale, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 146-151.



## Experimental section

filtered and concentrated *in vacuo*. Compound **82** (11.2 g, 75%) was obtained as a white solid and used without further purification.

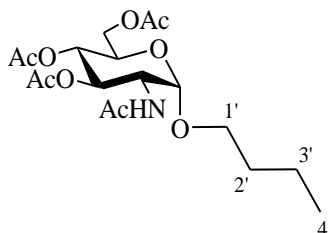
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360MHz)  $\delta$ ppm:** 6.15 (d,  $J_{1,2}$  = 3.7 Hz, 1H, H-1), 5.63 (d,  $J_{NH,2}$  = 9.1 Hz, 1H, NH), 5.28-5.15 (m, 2H, H-3 and H-4), 4.55-4.39 (m, 1H, H-2), 4.23 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 12.5 Hz,  $J_{6a,5}$  = 3.9 Hz, 1H, H-6a), 4.04 (dd,  $J_{6b,6a}$  = 12.5 Hz,  $J_{6b,5}$  = 2.5 Hz, 1H, H-6b), 4.01-3.92 (m, 1H, H-5), 2.17 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.92 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$ ppm:** 171.8 (CO), 170.7 (CO), 170.0 (CO), 169.1 (CO), 168.7 (CO), 90.7 (C-1), 70.7 (C-3), 69.8 (C-5), 67.6 (C-4), 61.6 (C-6), 51.1 (C-2), 23.1 (CH<sub>3</sub>CO), 21.0 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>10</sub> [ $M$ +Na]<sup>+</sup>: 412.1214; found: 412.1233.

**Mp:** 133-136 °C (MeOH/Et<sub>2</sub>O).

### Butyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (105)



According to procedure 1; 58% as a yellow oil ( $\alpha/\beta$  = 20/1);  $R_f$  = 0.34 (80/20 Toluene/acetone)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$ ppm:** 5.67 (d,  $J_{NH,2}$  = 9.5 Hz, 1H, NH), 5.18 (t,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 10.0$  Hz, 1H, H-3), 5.07 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 10.0$  Hz, 1H, H-4), 4.81 (d,  $J_{1,2}$  = 3.7 Hz, 1H, H-1), 4.30 (ddd,  $J_{2,3} = 10.0$  Hz,  $J_{2,NH} = 9.5$  Hz,  $J_{2,1} = 3.7$  Hz, 1H, H-2), 4.20 (dd,  $J_{6a,6b} = 12.2$  Hz,  $J_{6a,5} = 4.5$  Hz, 1H, H-6a), 4.07 (dd,  $J_{6b,6a} = 12.2$  Hz,  $J_{6b,5} = 2.3$  Hz, 1H, H-6b), 3.91 (ddd,  $J_{5,4} = 10.0$  Hz,  $J_{5,6a} = 4.5$  Hz,  $J_{5,6b} = 2.3$  Hz, 1H, H-5), 3.66 (dt,  $J_{1'a,1'b} = 10.0$  Hz,  $J_{1'a,2'a} = 6.8$  Hz, 1H, H-1'a), 3.41 (dt,  $J_{1'b,1'a} = 10.0$  Hz,  $J_{1'b,2'b} = 6.8$  Hz, 1H, H-1'b), 2.06 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.92 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.66-1.48 (m, 2H, H-2'), 1.43-1.28 (m, 2H, H-3'), 0.92 (t,  $J_{4',3'a} = J_{4',3'b} = 7.3$  Hz, 3H, H-4').

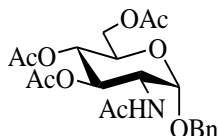
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$ ppm:** 171.4 (CO), 170.7 (CO), 169.9 (CO), 169.3 (CO), 97.1 (C-1), 71.4 (C-3), 68.2 (C-4 and C-1'), 67.7 (C-5), 62.1 (C-6), 51.9 (C-2), 31.3 (C-2'), 23.1 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 19.3 (C-3'), 13.7 (C-4').

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>9</sub> [ $M$ +Na]<sup>+</sup>: 426.1735; found: 426.1739.

## Experimental section

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ ppm**, characteristic signal for β-anomer: 4.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-1).

### **Benzyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-α-D-glucopyranoside (106)**<sup>207</sup>



According to procedure 1; 63% as a yellow oil ( $\alpha/\beta$ = 6/1); **R<sub>f</sub>** = 0.50 (70/30 Toluene/acetone)

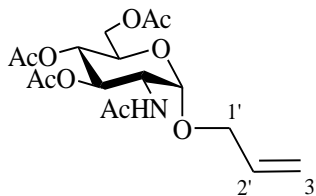
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ ppm**: 7.46-7.27 (m, 5H, Ar-H) , 5.65 (d, *J*<sub>NH,2</sub> = 9.5 Hz, 1H, NH), 5.23 (dd, *J*<sub>3,2</sub> = 10.2 Hz, *J*<sub>3,4</sub> = 9.6 Hz, 1H, H-3), 5.13 (t, *J*<sub>4,3</sub> = *J*<sub>4,5</sub> = 9.6 Hz, 1H, H-4), 4.94 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.35 (ddd, *J*<sub>2,3</sub> = 10.2 Hz, *J*<sub>2,NH</sub> = 9.5 Hz, *J*<sub>2,1</sub> = 3.7 Hz, 1H, H-2), 4.23 (dd, *J*<sub>6a,6b</sub> = 12.2 Hz, *J*<sub>6a,5</sub> = 4.5 Hz, 1H, H-6a), 4.03 (dd, *J*<sub>6b,6a</sub> = 12.2 Hz, *J*<sub>6a,5</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-6b), 3.97 (ddd, *J*<sub>5,4</sub> = 9.6 Hz, *J*<sub>5,6a</sub> = 4.5 Hz, *J*<sub>5,6b</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-5), 2.10 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.89 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ ppm**: 171.3 (CO), 170.7 (CO), 169.9 (CO), 169.3 (CO), 136.5, 128.7, 128.4, 128.2 (Ar-C), 96.7 (C-1), 71.3 (C-3), 70.2 (CH<sub>2</sub>-Ph), 68.1 (C-4), 68.0 (C-5), 61.9 (C-6), 52.0 (C-2), 23.1 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI)**: *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>9</sub>[*M*+Na]<sup>+</sup>: 460.1584; found: 460.1587.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ ppm**: characteristic signal for β-anomer: 4.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-1).

### **Allyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-α-D-glucopyranoside (107)**<sup>208</sup>



According to procedure 1; 38% as a yellow oil ( $\alpha/\beta$ = 14/1); **R<sub>f</sub>** = 0.30 (70/30 Toluene/acetone)

<sup>207</sup> K.-H. Chen, W.-F. Fang, Y.-T. Chen, J.-M. Fang, J.-T. Yang, *Chem. Eng. J.* **2012**, 198–199, 33-37.

<sup>208</sup> E. Kamst, K. Zegelaar-Jaarsveld, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, B. J. J. Lugtenberg, H. P. Spalink, *Carbohydr. Res.* **1999**, 321, 176-189.

## Experimental section

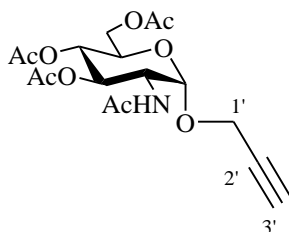
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ ppm:** 5.88 (ddt,  $J = 16.7$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 5.8$  Hz, 1H, H-2'), 5.72 (d,  $J_{NH,2} = 9.5$  Hz, 1H, NH), 5.38-5.25 (m, 2H, 2H-3'), 5.22 (t,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 10.2$  Hz, 1H, H-3), 5.11 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 10.2$  Hz, 1H, H-4), 4.87 (d,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, 1H, H-1), 4.34 (ddd,  $J_{2,3} = 10.2$  Hz,  $J_{2,3} = 9.5$  Hz,  $J_{2,1} = 3.6$  Hz, 1H, H-2), 4.22 (dd,  $J_{6a,6b} = 12.3$  Hz,  $J_{6a,5} = 4.6$  Hz, 1H, H-6a), 4.19-4.13 (m, 1H, H-1'a), 4.08 (dd,  $J_{6b,6a} = 12.3$  Hz,  $J_{6b,5} = 2.3$  Hz, 1H, H-6b), 4.05-3.91 (m, 2H, H-5 and H-1'b), 2.08 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ ppm:** 171.4 (CO), 170.7 (CO), 169.9 (CO), 169.3 (CO), 133.1 (C-2'), 118.5 (C-3'), 96.4 (C-1), 71.4 (C-3), 68.8 (C-1'), 68.2 (C-4), 67.9 (C-5), 62.0 (C-6), 51.9 (C-2), 23.2 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>9</sub>[ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 410.1422; found: 410.1425.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ ppm,** characteristic signal for β-anomer: 4.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-1).

### Propargyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-α-D-glucopyranoside (108)<sup>209</sup>



According to procedure 1; 43% as a yellow oil ( $\alpha/\beta = 2.5/1$ );  $R_f = 0.26$  (70/30 Toluene/acetone)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ ppm:** 5.72 (d,  $J_{NH,2} = 9.6$  Hz, 1H, NH), 5.22 (t,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.6$  Hz, 1H, H-3), 5.14 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.6$  Hz, 1H, H-4), 5.03 (d,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, 1H, H-1), 4.38 (td,  $J_{2,3} = J_{2,NH} = 9.6$  Hz,  $J_{2,1} = 3.6$  Hz, 1H, H-2), 4.30-4.18 (m, 3H, H-6a and 2H-1'), 4.09 (dd,  $J_{6b,6a} = 12.7$  Hz,  $J_{6b,5} = 2.3$  Hz, 1H, H-6b), 3.99 (ddd,  $J_{5,4} = 9.6$  Hz,  $J_{5,6a} = 4.5$  Hz,  $J_{5,6b} = 2.3$  Hz, 1H, H-5), 2.47 (t,  $J_{3',1'} = 2.3$  Hz, 1H, H-3'), 2.09 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.96 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ ppm:** 171.3 (CO), 170.7 (CO), 170.0 (CO), 169.2 (CO), 96.3 (C-1), 78.2 (C-2'), 75.5 (C-3'), 71.1 (C-3), 68.4 (C-5), 68.0 (C-4), 61.8 (C-6), 55.4 (C-1'), 51.6 (C-2), 23.2 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO).

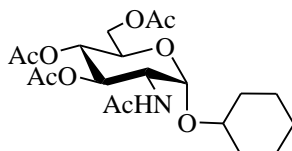
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>9</sub>[ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 408.1271; found: 408.1278.

<sup>209</sup> B. Roy, B. Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3783-3787.

## Experimental section

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$ ppm:** characteristic signal for  $\beta$ -anomer: 4.85 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-1).

### Cyclohexyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (109)<sup>210</sup>



According to procedure 1; 71% as a yellow oil ( $\alpha/\beta$  = 22/1);  $R_f$  = 0.45 (70/30 Toluene/acetone)

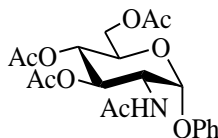
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ ppm:** 5.64 (d,  $J_{NH,2}$  = 9.4 Hz, 1H, NH), 5.20 (t,  $J_{3,2} = J_{3,4}$  = 9.8 Hz, 1H, H-3), 5.08 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5}$  = 9.8 Hz, 1H, H-4), 4.96 (d,  $J_{1,2}$  = 3.8 Hz, 1H, H-1), 4.29 (ddd,  $J_{2,3}$  = 9.8 Hz,  $J_{2,NH}$  = 9.4 Hz,  $J_{2,1}$  = 3.8 Hz, 1H, H-2), 4.20 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 12.4 Hz,  $J_{6a,5}$  = 4.9 Hz, 1H, H-6a), 4.13-3.98 (m, 2H, H-5 and H-6b), 3.61-3.48 (m, 1H, CH<sub>cyclohexyl</sub>), 2.07 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.93 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.89-1.61 (m, 5H, CH<sub>2cyclohexyl</sub>), 1.60-1.10 (m, 5H, CH<sub>2cyclohexyl</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ ppm:** 171.4 (CO), 170.7 (CO), 169.9 (CO), 169.3 (CO), 95.6 (C-1), 76.7 (CH<sub>cyclohexyl</sub>), 71.5 (C-3), 68.3 (C-4), 67.8 (C-5), 62.1 (C-6), 51.9 (C-2), 33.3, 31.6, 25.4, 24.1, 23.9 (5C, CH<sub>2cyclohexyl</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>9</sub>[ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 452.1891; found: 452.1920.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ ppm:** characteristic signal for  $\beta$ -anomer: 4.85 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-1).

### Phenyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (110)<sup>211</sup>



According to procedure 1; 32% as a yellow oil;  $R_f$  = 0.30 (70/30 Toluene/acetone)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$ ppm:** 7.38-7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.13-7.02 (m, 3H, Ar-H), 5.85 (d,  $J_{NH,2}$  = 9.1 Hz, 1H, NH), 5.57 (d,  $J_{1,2}$  = 3.6 Hz, 1H, H-1), 5.44 (t,  $J_{3,2} = J_{3,4}$  = 9.6 Hz, 1H, H-3), 5.21 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5}$  = 9.6 Hz, 1H, H-4), 4.52 (ddd,  $J_{2,3}$  = 9.6 Hz,  $J_{2,NH}$  = 9.1 Hz,  $J_{2,1}$  = 3.6 Hz, 1H, H-2).

<sup>210</sup> J.-i. Kadokawa, T. Nagaoka, J. Ebana, H. Tagaya, K. Chiba, *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 341-344.

<sup>211</sup> B. Weissmann, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1690-1691.

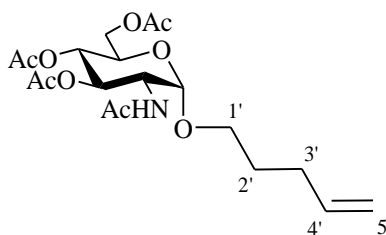
## Experimental section

2), 4.21 (dd,  $J_{6a,6b} = 12.6$  Hz,  $J_{6a,5} = 5.5$  Hz, 1H, H-6a), 4.10-3.99 (m, 2H, H-5 and H-6b), 2.06 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.96 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  ppm:** 171.5 (CO), 170.6 (CO), 170.1 (CO), 169.3 (CO), 155.8, 129.8, 123.2, 116.4 (Ar-C), 95.7 (C-1), 71.1 (C-3), 68.5 (C-5), 67.9 (C-4), 61.7 (C-6), 52.0 (C-2), 23.2 (CH<sub>3</sub>CO), 20.8 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>9</sub> [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 446.1422; found: 446.1429.

### 4'-Pentenyl 2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (111)



According to procedure 1; 70% as a yellow oil ( $\alpha/\beta = 12/1$ );  $R_f = 0.54$  (70/30 Toluene/acetone)

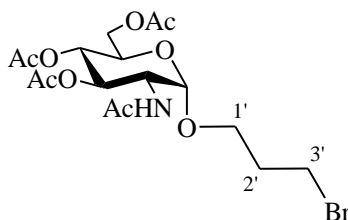
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  ppm:** 5.81 (ddt,  $J_{trans} = 16.8$  Hz,  $J_{cis} = 10.0$  Hz,  $J_{4',3'} = 6.6$  Hz, 1H, H-4'), 5.67 (d,  $J_{NH,2} = 9.5$  Hz, 1H, NH), 5.20 (t,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.8$  Hz, 1H, H-3), 5.10 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.8$  Hz, 1H, H-4), 5.07-4.97 (m, 2H, 2H-5'), 4.81 (d,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, 1H, H-1), 4.33 (ddd,  $J_{2,3} = 9.8$  Hz,  $J_{2,NH} = 9.5$  Hz,  $J_{2,1} = 3.7$  Hz, 1H, H-2), 4.22 (dd,  $J_{6a,6b} = 12.2$  Hz,  $J_{6a,5} = 4.5$  Hz, 1H, H-6a), 4.08 (dd,  $J_{6b,6a} = 12.2$  Hz,  $J_{6b,5} = 2.3$  Hz, 1H, H-6b), 3.93 (ddd,  $J_{5,4} = 9.8$  Hz,  $J_{5,6a} = 4.5$  Hz,  $J_{5,6b} = 2.3$  Hz, 1H, H-5), 3.70 (dt,  $J_{1'a,1'b} = 10.1$  Hz,  $J_{1'a,2'a} = 6.3$  Hz, 1H, H-1'a), 3.44 (dt,  $J_{1'b,1'a} = 10.1$  Hz,  $J_{1'b,2'b} = 6.3$  Hz, 1H, H-1'b), 2.22-2.11 (m, 2H, H-2'), 2.08 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.82-1.71 (m, 2H, 2H-3').

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  ppm:** 171.4 (CO), 170.7 (CO), 169.9 (CO), 169.3 (CO), 137.7 (C-4'), 115.3 (C-5'), 97.2 (C-1), 71.4 (C-3), 68.2 (C-4), 67.7 (C-5), 67.8 (C-1'), 62.1 (C-6), 51.9 (C-2), 30.3 (C-2'), 28.5 (C-3'), 23.2 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>9</sub> [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 438.1735; found: 438.1739.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  ppm,** characteristic signal for  $\beta$ -anomer: 4.66 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-1).

**3-Bromopropyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (112)**



According to procedure 1; 57% as a yellow oil ( $\alpha/\beta$  = 10/1);  $R_f$  = 0.34 (70/30 Toluene/acetone)

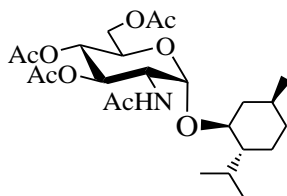
**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  ppm:** 5.71 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.1 Hz, 1H, NH), 5.18 (t,  $J_{3,2} = J_{3,4}$  = 10.0 Hz, 1H, H-3), 5.10 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5}$  = 10.0 Hz, 1H, H-4), 4.85 (d,  $J_{1,2}$  = 3.7 Hz, 1H, H-1), 4.33 (ddd,  $J_{2,3}$  = 10 Hz,  $J_{2,\text{NH}}$  = 9.1 Hz,  $J_{2,1}$  = 3.7 Hz, 1H, H-2), 4.23 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 12.3 Hz,  $J_{6a,5}$  = 4.5 Hz, 1H, H-6a), 4.10 (dd,  $J_{6b,6a}$  = 12.3 Hz,  $J_{6b,5}$  = 2.3 Hz, 1H, H-6b), 3.95 (ddd,  $J_{5,4}$  = 10.0 Hz,  $J_{5,6a}$  = 4.5 Hz,  $J_{5,6b}$  = 2.3 Hz, 1H, H-5), 3.89 (dt,  $J_{1'a,1'b}$  = 10 Hz,  $J_{1'a,2'a}$  = 5.8 Hz, 1H, H-1'a), 3.57 (dt,  $J_{1'b,1'a}$  = 10.0 Hz,  $J_{1'b,2'b}$  = 5.8 Hz, 1H, H-1'b), 3.52 (t,  $J_{3',2'}$  = 6.4 Hz, 2H, H-3'), 2.21-2.12 (m, 2H, H-2'a), 2.09 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.01 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.95 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  ppm:** 171.4 (CO), 170.7 (CO), 169.9 (CO), 169.3 (CO), 97.3 (C-1), 71.2 (C-3), 68.1 (C-4), 67.9 (C-5), 65.8 (C-1'), 62.0 (C-6), 51.9 (C-2), 31.8 (C-2'), 29.9 (C-3'), 23.2 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NNaO}_9\text{Br}$  [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ : 490.0683; found: 490.0679.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  ppm,** characteristic signal for  $\beta$ -anomer: 4.58 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-1).

**(+)-Menthyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (113)**



According to procedure 1; 77% as a yellow oil;  $R_f$  = 0.59 (70/30 Toluene/acetone)

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm:** 5.64 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.4 Hz, 1H, NH), 5.24-5.06 (m, 2H, H-3 and H-4), 5.01 (d,  $J_{1,2}$  = 3.7 Hz, 1H, H-1), 4.31 (ddd,  $J_{2,3}$  = 10.0 Hz,  $J_{2,\text{NH}}$  = 9.4 Hz,  $J_{2,1}$  = 3.7 Hz, 1H, H-2), 4.22 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 12.5 Hz,  $J_{6a,5}$  = 4.2 Hz, 1H, H-6a), 4.04 (dd,  $J_{6b,6a}$  = 12.5 Hz,  $J_{6b,5}$  = 2.1 Hz, 1H, H-6b), 4.01-3.93 (m, 1H, H-5), 3.43 (td,  $J$  = 10.6 Hz,  $J$  = 4.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{menthyl}}$ ),

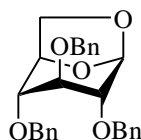
## Experimental section

2.32-2.12 (m, 1H, CH<sub>menthyl</sub>), 2.06 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.99-1.88 (m, 1H, CH<sub>2menthyl</sub>), 1.93 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.73-1.60 (m, 2H, CH<sub>2menthyl</sub>), 1.43-1.21 (m, 2H, CH<sub>menthyl</sub> and CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.00-0.91 (m, 1H, CH<sub>2menthyl</sub>), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.86-0.79 (m, 1H, CH<sub>2menthyl</sub>), 0.79-0.68 (m, 1H, CH<sub>2menthyl</sub>), 0.75 (d,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  ppm: 171.4 (CO), 170.7 (CO), 169.9 (CO), 169.2 (CO), 93.8 (C-1), 76.9 (CH<sub>menthyl</sub>), 71.3 (C-3 or C-4), 68.4 (C-5), 68.0 (C-3 or C-4), 62.0 (C-6), 51.9 (C-2), 47.8 (CH<sub>menthyl</sub> or CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>menthyl</sub> or CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>menthyl</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>CO), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO), 15.0 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NNaO<sub>9</sub>[ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 508.2517; found: 508.2521.

### 1,6-anhydro-2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranose (131)<sup>212</sup>



Isolated from the reaction between  $\alpha$ -per-*O*-acetylated *N*-acetylglucosamine and methyl 2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside according to the procedure 1; Yield 63%,  $R_f = 0.30$  (80/20 Cyclohexane/EtOAc)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360MHz)  $\delta$  ppm: 7.44-7.21 (m, 15H, Ar-H), 5.48 (s, 1H, H-1), 4.64-4.58 (m, 1H, H-5), 4.64 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H, CHPh), 4.60 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H, CHPh), 4.58 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H, CHPh), 4.55 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H, CHPh), 4.48 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H, CHPh), 4.42 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H, CHPh), 3.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-6a), 3.69 (dd,  $J_{6b,6a} = 7.0$  Hz,  $J_{6b,5} = 5.7$  Hz, 1H, H-6b), 3.61 (bs, 1H, H-3), 3.39-3.35 (m, 2H, H-4 and H-2).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  ppm: 138.0, 137.9, 128.5, 128.0, 127.9, 127.8 (Ar-C), 100.7 (C-1), 77.0, 76.3, 76.2 (3C, C-2, C-3 and C-4), 74.5 (C-5), 72.1, 71.8, 71.3 (3C, 3CH<sub>2</sub>), 65.5 (C-6).

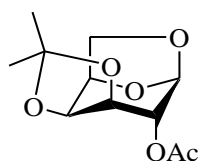
HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>5</sub>[ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 455.1829; found: 455.1835.

Mp: 90-91 °C

$[\alpha]_D^{24}$ : -27.4 (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>212</sup> S. A. Thadke, S. Hotha, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5912-5914.

**2-O-Acetyl-1,6-anhydro-3,4-O-isopropylidene- $\beta$ -D-galactopyranose (132)**<sup>213</sup>



Isolated from the reaction between **82** and 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene-D-galactopyranoside according to the procedure 1; Yield 4%,  $R_f$  = 0.50 (90/10 Toluene/acetone)

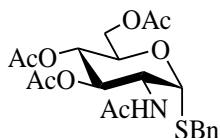
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360MHz)  $\delta$  ppm:** 5.35 (s, 1H, H-1), 4.88 (s, 1H, H-2), 4.53 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 6.1$  Hz, 1H, H-4), 4.43 (t,  $J_{5,4} = J_{5,6b} = 6.1$  Hz, 1H, H-5), 4.17-4.08 (m, 2H, H-3 and H-6a), 3.60 (dd,  $J_{6b,6a} = 7.7$  Hz,  $J_{6b,5} = 6.1$  Hz, 1H, H-6b), 2.12 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  ppm:** 169.6 (CO), 109.0 (C<sub>q</sub>), 99.0 (C-1), 74.0 (C-3), 72.2 (C-5), 71.5 (C-2), 69.2 (C-4), 63.4 (C-6), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 24.3 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>6</sub> [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 267.0839; found: 267.0839.

**$[\alpha]_D^{24}$ :** -54.9 ( $c$  0.91, CHCl<sub>3</sub>).

**Benzyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-1-thio- $\alpha$ -D-glucopyranoside (134)**<sup>214</sup>



According to procedure 1; 53% as a yellow oil ( $\alpha/\beta = 2.1/1$ );  $R_f$  = 0.25 (80/20 Toluene/acetone)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  ppm:** 7.36-7.14 (m, 5H, Ar-H), 5.65 (d,  $J_{NH,2} = 9.2$  Hz, 1H, NH), 5.31 (d,  $J_{1,2} = 5.4$  Hz, 1H, H-1), 5.12-4.98 (m, 2H, H-3 and H-4), 4.51-4.39 (m, 1H, H-2), 4.31-4.24 (m, 1H, H-5), 4.19 (dd,  $J_{6a,6b} = 12.3$  Hz,  $J_{6a,5} = 4.6$  Hz, 1H, H-6a), 3.90 (dd,  $J_{6b,6a} = 12.3$  Hz,  $J_{6a,5} = 2.3$  Hz, 1H, H-6b), 3.78 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.73 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Ph), 2.06 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.97 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.82 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

<sup>213</sup> F. H. Cano, C. Foces-Foces, J. Jimenez-Barbero, M. Martin-Lomas, *Carbohydr. Res.* **1984**, *127*, 338-344.

<sup>214</sup> D. A. Lamprecht, N. O. Muneri, H. Eastwood, K. J. Naidoo, E. Strauss, A. Jardine, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5278-5288.

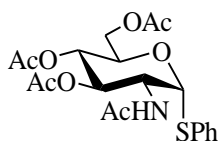


## Experimental section

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  ppm:** 171.5 (CO), 170.7 (CO), 169.8 (CO), 169.3 (CO), 137.2, 128.9, 128.7, 127.5 (Ar-C), 83.7 (C-1), 71.4 (C-3 or C-4), 68.7 (C-5), 68.2 (C-3 or C-4), 61.9 (C-6), 52.2 (C-2), 35.1 ( $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NNaO}_8\text{S}[M+\text{Na}]^+$ : 476.1355; found: 476.1355.

### Phenyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-1-thio- $\alpha$ -D-glucopyranoside (135)<sup>215</sup>



According to procedure 1; 37% as a yellow oil ( $\alpha/\beta=1/6$ );  $R_f=0.25$  (80/20 Toluene/acetone)

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  ppm:** 7.48-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.36-7.28 (m, 3H, Ar-H), 5.84 (d,  $J_{\text{NH},2}=8.6$  Hz, 1H, NH), 5.69 (d,  $J_{1,2}=5.0$  Hz, 1H, H-1), 5.29-5.08 (m, 2H, H-3 and H-4), 4.65-4.55 (m, 1H, H-2), 4.55-4.47 (m, 1H, H-5), 4.28 (dd,  $J_{6a,6b}=12.2$  Hz,  $J_{6a,5}=4.5$  Hz, 1H, H-6a), 4.09 (dd,  $J_{6b,6a}=12.2$  Hz,  $J_{6a,5}=2.3$  Hz, 1H, H-6b), 2.06 (s, 9H,  $3\text{OCOCH}_3$ ), 1.98 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  ppm:** 171.7 (CO), 170.6 (CO), 169.9 (CO), 169.3 (CO), 132.8, 131.2, 129.3, 127.9 (Ar-C), 87.8 (C-1), 71.4 (C-3 or C-4), 69.0 (C-5), 68.2 (C-3 or C-4), 62.0 (C-6), 52.7 (C-2), 23.3 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

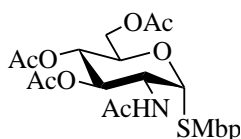
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NNaO}_8\text{S}[M+\text{Na}]^+$ : 462.1193; found: 462.1180.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  ppm,** characteristic signal for  $\beta$ -anomer: 4.86 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, H-1).

### (2-Methyl-5-*tert*-butyl-phenyl) 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-1-thio- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranoside (136)

According to procedure 1.

**$\alpha$ -anomer :**



<sup>215</sup> D. W. Gammon, D. J. Steenkamp, V. Mavumengwana, M. J. Marakalala, T. T. Mudzunga, R. Hunter, M. Munyololo, *Biorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 2501-2514.

## Experimental section

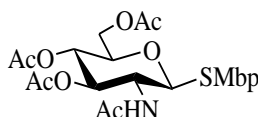
11% as a yellow oil;  $R_f = 0.24$  (85/15 Toluene/acetone)

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  ppm:** 7.46 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.14 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar-H), 5.92 (d,  $J_{\text{NH},2} = 9.1$  Hz, 1H, NH), 5.56 (d,  $J_{1,2} = 5.4$  Hz, 1H, H-1), 5.29-5.10 (m, 2H, H-3 and H-4), 4.66-4.54 (m, 1H, H-2), 4.54-4.45 (m, 1H, H-5), 4.29 (dd,  $J_{6a,6b} = 12.3$  Hz,  $J_{6a,5} = 4.5$  Hz, 1H, H-6a), 4.08 (dd,  $J_{6b,6a} = 12.3$  Hz,  $J_{6a,5} = 2.3$  Hz, 1H, H-6b), 2.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.05 (s, 6H,  $2\text{OCOCH}_3$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.28 (s, 9H, *t*Bu).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  ppm:** 171.5 (CO), 170.6 (CO), 169.7 (CO), 169.2 (CO), 150.2, 136.6, 131.9, 130.2, 129.6, 125.4 (6C, Ar-C), 88.3 (C-1), 71.4 (C-3 or C-4), 69.4 (C-5), 68.2 (C-3 or C-4), 62.0 (C-6), 52.7 (C-2), 34.4 ( $\text{C}_q$ , *t*-Bu), 31.3 (*t*-Bu), 23.2 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NNaO}_8\text{S}[M+\text{Na}]^+$ : 532.1976; found: 532.1959.

**$\beta$ -anomer :**



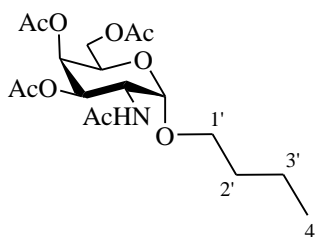
29% as a yellow oil;  $R_f = 0.16$  (85/15 Toluene/acetone)

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm:** 7.54 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 5.60 (d,  $J_{\text{NH},2} = 9.2$  Hz, 1H, NH), 5.22 (t,  $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.7$  Hz, H-3), 5.10 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.7$  Hz, H-4), 4.80 (d,  $J_{1,2} = 10.4$  Hz, 1H, H-1), 4.26 (dd,  $J_{6a,6b} = 12.4$  Hz,  $J_{6a,5} = 4.8$  Hz, 1H, H-6a), 4.16-4.04 (m, 2H, H-6b and H-2), 3.69 (ddd,  $J_{5,4} = 9.7$  Hz,  $J_{5,6a} = 4.8$  Hz,  $J_{5,6b} = 2.2$  Hz), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.00 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.98 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.31 (s, 9H, *t*Bu).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm:** 171.4 (CO), 170.7 (CO), 169.9 (CO), 169.2 (CO), 149.7, 137.0, 131.9, 130.0, 129.8, 125.3 (6C, Ar-C), 87.6 (C-1), 75.8 (C-5), 73.8 (C-3), 68.3 (C-4), 62.4 (C-6), 53.5 (C-2), 34.4 ( $\text{C}_q$ , *t*-Bu), 31.3 (*t*-Bu), 23.3 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NNaO}_8\text{S}[M+\text{Na}]^+$ : 532.1976; found: 532.1996.

**Butyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranoside (141)**



According to procedure 1; 75% as a white solid ( $\alpha/\beta$ = 15/1);  $R_f$  = 0.50 (70/30 Toluene/acetone)

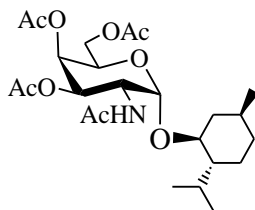
**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm:** 5.60 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.8 Hz, 1H, NH) , 5.35 (d,  $J_{3,4}$  = 3.4 Hz, 1H, H-4), 5.14 (dd,  $J_{3,2}$  = 11.4 Hz,  $J_{3,4}$  = 3.4 Hz, 1H, H-3), 4.85 (d,  $J_{1,2}$  = 3.8 Hz, 1H, H-1), 4.55 (ddd,  $J_{2,3}$  = 11.4 Hz,  $J_{2,\text{NH}}$  = 9.8 Hz,  $J_{2,1}$  = 3.8 Hz, 1H, H-2), 4.18-4.00 (m, 3H, 2H-6 and H-5), 3.67 (dt,  $J_{1'a,1'b}$  = 9.7 Hz,  $J_{1'a,2'a}$  = 6.4 Hz, 1H, H-1'a), 3.42 (dt,  $J_{1'b,1'a}$  = 9.7 Hz,  $J_{1'b,2'b}$  = 6.4 Hz, 1H, H-1'b), 2.14 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.98 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.94 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.63-1.51 (m, 2H, H-2'), 1.43-1.29 (m, 2H, H-3'), 0.930 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, H-4').

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm:** 171.0 (CO), 170.4 (CO), 170.3 (CO), 170.0 (CO), 97.6 (C-1), 68.6 (C-3), 68.2 (C-1'), 67.5 (C-4), 66.7 (C-5), 62.1 (C-6), 47.8 (C-2), 31.4 (C-2'), 23.3 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 19.4 (C-3'), 13.8 (C-4').

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NNaO}_9[M+\text{Na}]^+$ : 426.1735; found: 426.1724.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm:** characteristic signal for  $\beta$ -anomer: 4.68 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-1)

**(+)-Menthyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranoside (142)**



According to procedure 1; 81% as a white solid;  $R_f$  = 0.13 (90/10 Toluene/acetone)

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  ppm:** 5.55 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.5 Hz, 1H, NH), 5.36 (d,  $J_{4,3}$  = 2.9 Hz, 1H, H-4), 5.11 (dd,  $J_{3,2}$  = 11.4 Hz,  $J_{3,4}$  = 2.9 Hz, 1H, H-3), 5.04 (d,  $J_{1,2}$  = 4.1 Hz, 1H, H-1), 4.53 (ddd,  $J_{2,3}$  = 11.4 Hz,  $J_{2,\text{NH}}$  = 9.5 Hz,  $J_{2,1}$  = 4.1 Hz, 1H, H-2), 4.20 (t,  $J_{5,6}$  = 6.4 Hz, 1H, H-5), 4.09 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 11.4 Hz,  $J_{6a,5}$  = 6.4 Hz, 1H, H-6a), 3.99 (dd,  $J_{6b,6a}$  = 11.4 Hz,  $J_{6b,5}$  = 6.4 Hz, 1H, H-6b), 3.43 (td,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 4.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{menthyl}}$ ), 2.15-2.10 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{menthyl}}$ ), 2.13 (s, 3H,

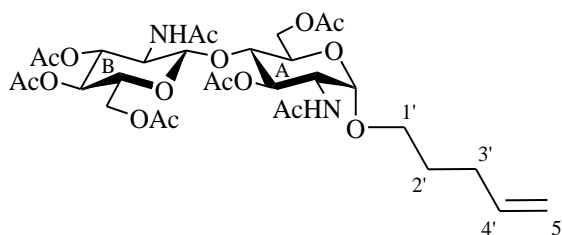
## Experimental section

OCOCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.97 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.99-1.88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.93 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.71-1.60 (m, 2H, CH<sub>2menthyl</sub>), 1.41-1.19 (m, 2H, CH<sub>menthyl</sub> and CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.99-0.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.86-0.79 (m, 1H, CH<sub>2menthyl</sub>), 0.75 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.72-0.63 (m, 1H, CH<sub>2menthyl</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δppm: 171.0 (CO), 170.3 (CO), 169.9 (CO), 94.2 (C-1), 76.5 (CH<sub>menthyl</sub>), 68.4 (C-3), 67.5 (C-4), 67.2 (C-5), 62.0 (C-6), 48.0 (CH<sub>menthyl</sub> or CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 47.8 (C-2), 40.2 (CH<sub>2menthyl</sub>), 34.3 (CH<sub>2menthyl</sub>), 31.3 (CH<sub>menthyl</sub> or CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>menthyl</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>CO), 22.7 (CH<sub>2menthyl</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO), 15.2 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>9</sub>+Na<sup>+</sup>: 508.2517 [*M*+Na]<sup>+</sup>; found: 508.2499.

### 4'-Pentenyl (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy-α-D-glucopyranoside (143)



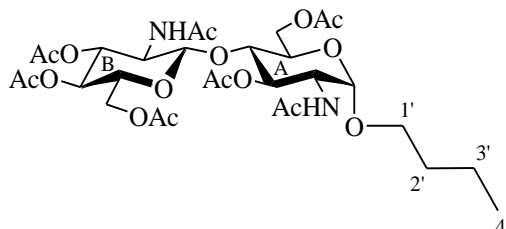
According to procedure 2; 31% as a white solid ( $\alpha/\beta$  = 1/0.8); *R*<sub>f</sub> = 0.30 (50/50 Toluene/acetone)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δppm: 6.02 (d, *J*<sub>NHB,2B</sub> = 9.2 Hz, 1H, NH<sub>B</sub>), 5.80 (ddt, *J*<sub>trans</sub> = 16.7 Hz, *J*<sub>cis</sub> = 10.1 Hz, *J*<sub>4',3'</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-4'), 5.73 (d, *J*<sub>NHA,2A</sub> = 9.8 Hz, 1H, NH<sub>A</sub>), 5.19 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H, H-3<sub>A</sub> and H-3<sub>B</sub>), 5.09-4.92 (m, 3H, H-4 and 2H-5'), 4.75 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 3.3 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.55 (d, *J*<sub>1B,2B</sub> = 8.1 Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.38 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 3.6 Hz, 2H, 2H-6), 4.30-4.17 (m, 2H, H-6 and H-2<sub>A</sub>), 4.00 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H-6), 3.94-3.80 (m, 2H, H-5 and H-2<sub>B</sub>), 3.75-3.58 (m, 3H, H-1', H-5 and H-4), 3.46-3.34 (m, 1H, H-1'), 2.14 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.12-2.09 (m, 2H, H-2'), 2.08 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.95 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.71 (m, 2H, H-3').

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δppm: 171.3 (CO), 171.2 (CO), 170.8 (CO), 170.6 (CO), 170.4 (CO), 170.1 (CO), 169.4 (CO), 137.6 (C-4'), 115.3 (C-5'), 101.3 (C-1<sub>B</sub>), 97.0 (C-1<sub>A</sub>), 76.4 (C-4), 72.4 (C-3), 71.8 (C-5), 71.3 (C-3), 68.7 (C-5), 68.0 (C-4), 67.7 (C-1'), 62.0, 61.6 (2C, 2C-6), 54.8 (C-2<sub>A</sub>), 52.0 (C-2<sub>B</sub>), 30.2 (C-2'), 28.3 (C-3'), 23.2 (CH<sub>3</sub>CO), 21.0 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>16</sub>[*M*+Na]<sup>+</sup>: 725.2740; found: 725.2734.

**Butyl 2-acetamido (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)- 2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (145)**



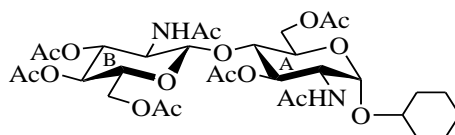
According to procedure 2; 42% as a white solid ( $\alpha/\beta$  = 1.1/1);  $R_f$  = 0.32 (50/50 Toluene/acetone)

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm:** 5.93 (d,  $J_{\text{NHB},2\text{B}}$  = 9.1 Hz, 1H,  $\text{NH}_\text{B}$ ), 5.68 (d,  $J_{\text{NHA},2\text{A}}$  = 9.8 Hz, 1H,  $\text{NH}_\text{A}$ ), 5.19 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 2H, H-3<sub>A</sub> and H-3<sub>B</sub>), 5.04 (t,  $J$  = 9.7 Hz, 1H, H-4), 4.76 (d,  $J_{1,2}$  = 3.6 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.55 (d,  $J_{1\text{B},2\text{B}}$  = 8.3 Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.37 (dd,  $J$  = 12.4 Hz,  $J$  = 4.1 Hz, 2H, H-6<sub>A</sub> and H-6<sub>B</sub>), 4.26 (dd,  $J$  = 12.3 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-6), 4.22 (td,  $J$  = 9.8 Hz,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 4.00 (dd,  $J$  = 12.3 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-6), 3.90-3.81 (m, 2H, H-2<sub>B</sub>, H-5), 3.72-3.59 (m, 3H, H-1', H-4 and H-5), 3.39 (dt,  $J$  = 9.6 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, H-1'), 2.14 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.01 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.00 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.95 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.93 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.62-1.53 (m, 2H, H-2'), 1.40-1.31 (m, 2H, H-3'), 0.939 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, H-4').

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm:** 171.3 (CO), 171.1 (CO), 170.8 (CO), 170.6 (CO), 170.4 (CO), 170.0 (CO), 169.3 (CO), 101.3 (C-1<sub>B</sub>), 97.0 (C-1<sub>A</sub>), 76.5 (C-4), 72.5 (C-3), 71.9 (C-5), 71.4 (C-3), 68.7 (C-5), 68.3 (C-1'), 68.1 (C-4), 62.1, 61.7 (2C, 2C-6), 54.9 (C-2<sub>B</sub>), 52.1 (C-2<sub>A</sub>), 31.3 (C-2'), 23.2 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 19.3 (C-3'), 13.8 (C-4').

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{NaO}_{16}[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 713.2740; found: 713.2736.

**Cyclohexyl 2-acetamido (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)- 2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (146)**



According to procedure 2; 46% as a white solid ;  $R_f$  = 0.40 (50/50 Toluene/acetone)

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm:** 5.93 (d,  $J_{\text{NHB},2\text{B}}$  = 9.1 Hz, 1H,  $\text{NH}_\text{B}$ ), 5.66 (d,  $J_{\text{NHA},2\text{A}}$  = 9.8 Hz, 1H,  $\text{NH}_\text{A}$ ), 5.27-5.12 (m, 2H, H-3<sub>A</sub> and H-3<sub>B</sub>), 5.04 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 1H, H-4), 4.90 (d,  $J_{1,2}$  = 3.7 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.58 (d,  $J_{1\text{B},2\text{B}}$  = 8.3 Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.43-4.31 (m, 2H, H-6<sub>A</sub> and H-6<sub>B</sub>), 4.26

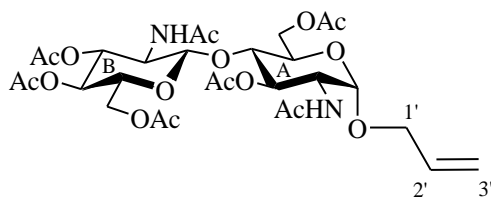
## Experimental section

(dd,  $J = 12.2$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H-6), 4.23-4.14 (m, 1H, H-2<sub>A</sub>), 4.00 (dd,  $J = 12.2$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H-6), 3.97-3.92 (m, 1H, H-4), 3.90-3.77 (m, 1H, H-2<sub>B</sub>), 3.73-3.59 (m, 2H, H-5<sub>A</sub> and H-5<sub>B</sub>), 3.57-3.45 (m, 1H, -CH), 2.13 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.95 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.93 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.90-1.63 (m, 6H, CH<sub>2</sub>cyclohexyl), 1.45-1.27 (m, 4H, CH<sub>2</sub>cyclohexyl).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ ppm:** 171.2 (CO), 171.1 (CO), 170.7 (CO), 170.6 (CO), 170.4 (CO), 170.0 (CO), 169.3 (CO), 101.2 (C-1), 95.5 (C-1), 76.9 (CH<sub>cyclohexyl</sub>), 76.6 (C-4), 72.5 (C-3), 71.9 (C-5), 71.5 (C-3), 68.8 (C-5), 68.1 (C-4), 62.1, 61.7 (2C, 2C-6), 55.0 (C-2), 52.2 (C-2), 33.4, 31.6, 29.7, 25.4, 24.2 (5C, 5CH<sub>2</sub>cyclohexyl), 23.2 (CH<sub>3</sub>CO), 21.0 (CH<sub>3</sub>CO), 20.8 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>16</sub>[ $M$ +Na]<sup>+</sup>: 739.2996; found: 739.2898.

### Allyl 2-acetamido (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (147)



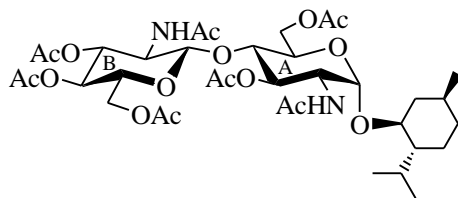
According to procedure 2; 14% as a white solid (as  $\alpha$  anomer);  $R_f = 0.23$  (50/50 Toluene/acetone)

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ ppm:** 6.01 (d,  $J_{NH_B,2B} = 9.1$  Hz, 1H, NH<sub>B</sub>), 5.87 (ddt,  $J = 16.1$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 6.1$  Hz, 1H, H-2'), 5.77 (d,  $J_{NH_A,2A} = 9.6$  Hz, 1H, NH<sub>A</sub>), 5.38-5.13 (m, 4H, H-3<sub>A</sub>, H-3<sub>B</sub> and 2H-3'), 5.04 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H, H-4), 4.82 (d,  $J_{1,2} = 3.7$  Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.55 (d,  $J_{1B,2B} = 8.3$  Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.46-4.34 (m, 2H, H-6<sub>A</sub> and H-6<sub>B</sub>), 4.31-4.21 (m, 2H, H-6 and H-2<sub>A</sub>), 4.19-4.12 (m, 1H, H-1'), 4.05-3.94 (m, 2H, H-6 and H-1'), 3.94-3.80 (m, 2H, H-5 and H-2<sub>B</sub>), 3.69 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H, H-4), 3.65-3.59 (m, 1H, H-5), 2.15 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.95 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ ppm:** 171.3 (CO), 171.1 (CO), 170.8 (CO), 170.6 (CO), 170.5 (CO), 170.2 (CO), 169.4 (CO), 133.0 (C-2'), 118.6 (C-3'), 101.3 (C-1<sub>B</sub>), 96.2 (C-1<sub>A</sub>), 76.4 (C-4), 72.5 (C-3), 71.9 (C-5), 71.3 (C-3), 68.9 (C-5), 68.7 (C-1'), 68.0 (C-4), 62.0, 61.7 (2C, 2C-6), 54.8 (C-2<sub>B</sub>), 52.0 (C-2<sub>A</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>CO), 21.0 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>16</sub>+Na<sup>+</sup>: 697.2427 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; found: 697.2431.

**(+)-Menthyl 2-acetamido (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\beta$ -D glucopyranosyl)-  
(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (148)**



According to procedure 2; 32% as a white solid ( $\alpha/\beta$ = 12/1);  $R_f$  = 0.40 (50/50 Toluene/acetone)

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm:** 5.93 (d,  $J_{\text{NHB},2\text{B}}$  = 9.0 Hz, 1H,  $\text{NH}_\text{B}$ ), 5.64 (d,  $J_{\text{NHA},2\text{A}}$  = 9.4 Hz, 1H,  $\text{NH}_\text{A}$ ), 5.23 (t,  $J_{3\text{B},4\text{B}}$  = 9.8 Hz, 1H, H-3<sub>B</sub>), 5.15 (t,  $J_{3,2}$  = 9.8 Hz, 1H, H-3<sub>A</sub>), 5.05 (t,  $J_{4\text{B},3\text{B}}$  = 9.8 Hz, 1H, H-4<sub>B</sub>), 4.96 (d,  $J_{1,2}$  = 4.2 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.62 (d,  $J_{1\text{B},2\text{B}}$  = 8.5 Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.43-4.30 (m, 2H, H-6<sub>A</sub> and H-6<sub>B</sub>), 4.30-4.24 (m, 1H, H-6), 4.25-4.16 (ddd,  $J_{2,3}$  = 9.8 Hz,  $J_{2,\text{NHA}}$  = 9.8 Hz,  $J_{2,1}$  = 4.2 Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.99 (dd,  $J$  = 12.5 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-6), 3.95-3.87 (m, 1H, H-4), 3.87-3.76 (m, 1H, H-2<sub>B</sub>), 3.75-3.59 (m, 2H, H-5), 3.41 (td,  $J$  = 10.6 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_\text{menthyl}$ ), 2.20-2.10 (m, 1H,  $\text{CH}_\text{menthyl}$ ), 2.13 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.01 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.00 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.97-1.82 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{menthyl}$ ), 1.93 (s, 6H, 2 $\text{OCOCH}_3$ ), 1.73-1.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{menthyl}$ ), 1.40-1.21 (m, 2H,  $\text{CH}_\text{menthyl}$  and  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.03-0.91 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{menthyl}$ ), 0.94 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.91-0.83 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{menthyl}$ ), 0.79-0.65 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{menthyl}$ ), 0.72 (d,  $J$  = 7.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm:** 171.2 (CO), 171.1 (CO), 170.1 (CO), 170.0 (CO), 169.3 (CO), 101.2 (C-1<sub>B</sub>), 93.8 (C-1<sub>A</sub>), 77.1 ( $\text{CH}_\text{menthyl}$ ), 76.5 (C-4), 72.4 (C-3<sub>B</sub>), 71.9 (C-5), 71.4 (C-3<sub>A</sub>), 69.3 (C-5), 68.0 (C-4), 62.2, 61.8 (2C, 2C-6), 55.1 (C-2<sub>B</sub>), 52.1 (C-2<sub>A</sub>), 47.7 ( $\text{CH}_\text{menthyl}$  or  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 40.3 ( $\text{CH}_2\text{menthyl}$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2\text{menthyl}$ ), 31.3 ( $\text{CH}_\text{menthyl}$  or  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_\text{menthyl}$ ), 23.2 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2\text{menthyl}$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 15.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{NaO}_{16}[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 795.3522; found: 795.3522.

### 3. Experimental section for Chapter III

- General procedures

#### Procedure 3: Transacylation reaction

To a stirred 0.3M solution of substrate in dry pyridine was added trifluoroacetic anhydride (4.5 equiv per NHAc). The mixture was heated at 135 °C in a sealed tube and stirred for 15-20 minutes. The mixture was then allowed to cool to room temperature. Methanol was added and the resulting solution was stirred for additional 20 minutes. Solvents were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic solution was washed with a 1M aqueous HCl solution. The aqueous layer was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash-column chromatography on silica gel to afford the expected compound.

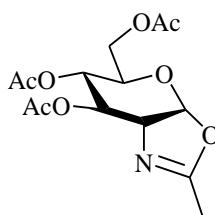
#### Procedure 4: Zemplén deacetylation

To a solution of the acetylated derivative in methanol (0.03M) was added a catalytic amount of sodium. The resulting mixture was stirred for 24 h at room temperature. Dowex® 50W-X8 (H<sup>+</sup>) resin was then added for neutralization (monitored using pH paper). The resin was filtered off, washed several times with methanol and the filtrate was evaporated to afford the corresponding product.

#### Procedure 5: NHTFA deprotection

To a solution of the *N*-trifluoroacetylated derivative in methanol (0.06M) was added an aqueous 2M LiOH solution (15 eq per NHTFA). The resulting mixture was stirred for 24 h at room temperature. The solution was deposited on a Dowex® 50W-X8 (H<sup>+</sup>) or Amberlite® column for neutralization (monitored using pH paper). A 7M aqueous NH<sub>3</sub> solution was added to eluate the product. Then, the resin was washed several times with a methanol/water mixture. Solvents were evaporated to afford the deprotected product.

#### Methyl (3,4,6-tri-O-acetyl-1,2-dideoxy- $\alpha$ -D-glucopyrano)-[2,1-d]-2-oxazoline (90)<sup>216</sup>



<sup>216</sup> G. Mugunthan, K. P. R. Kartha, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5631-5634.



## Experimental section

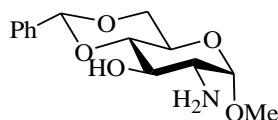
To a solution of **82** (1 g, 2.57 mmol) in dichloroethane (5.2 mL), under argon atmosphere, was added TMSOTf (700  $\mu$ L, 3.86 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred in a sealed tube overnight at 50 °C. The TMSOTf was neutralized with an excess of Et<sub>3</sub>N (1.61 mL, 11.58 mmol, 3 eq), which was subsequently neutralized with glacial acetic acid (0.662 mL, 11.58 mmol, 3 eq). The mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with water and the aqueous phase was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (toluene/acetone: 8/2) to afford **90** (702 mg, 83%) as a colorless liquid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  ppm** 5.92 (d,  $J_{1,2}$  = 7.3 Hz, 1H, H-1), 5.21 (t<sub>app</sub>,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-5), 4.91-4.84 (m, 1H, H-4), 4.15-4.05 (m, 3H, H-2 and 2H-6), 3.60-3.51 (m, 1H, H-3), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05-2.04 (m, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  ppm:** 170.6 (CO), 169.6 (CO), 169.2 (CO), 166.7 (CO), 99.5 (C-1), 70.6 (C-5), 68.6 (C-4), 67.7 (C-3), 65.2 (C-2), 63.5 (C-6), 20.8 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO), 13.9 (CH<sub>3</sub>). (in accordance with litt.<sup>217</sup>)

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (70/30 Toluene/acetone)

### Methyl 2-amino-4,6-O-benzylidene-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**149**)<sup>218</sup>



To a solution of KOH in absolute ethanol (4M, 13 mL) was added **157 $\alpha$**  (511 mg, 1.58 mmol). The reaction was heated for 4h under reflux. Then, the mixture was concentrated to 7 mL and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). The organic layer was washed twice with water (2 $\times$ 75 mL) and the aqueous phase was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 $\times$ 75 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CombiFlash®) (CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 95/5) to afford **149** (227 mg, 51%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$  ppm:** 7.61-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.42-7.30 (m, 3H, Ar-H), 5.54 (s, 1H, H<sub>Bz</sub>), 4.70 (d,  $J_{1,2}$  = 3.8 Hz, 1H, H-1), 4.25 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 9.1 Hz,  $J_{6a,5}$  = 3.9 Hz, 1H, H-6a), 3.80-3.68 (m, 2H, H-4 and H-6b), 3.57-3.43 (m, 2H, H-3 and H-5), 3.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.82 (dd,  $J_{2,3}$  = 9.4 Hz,  $J_{2,1}$  = 3.8 Hz, 1H, H-2).

<sup>217</sup> D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron* **2004**, 60, 8411-8419.

<sup>218</sup> X. Ge, C. Qian, Y. Chen, X. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 596-601.

## Experimental section

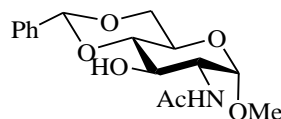
**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz)  $\delta$ ppm:** 137.3, 129.3, 128.4, 126.4 (Ar-C), 102.0 ( $\text{C}_{\text{Bz}}$ ), 101.4 (C-1), 82.1 (C-5), 71.9 (C-3), 69.2 (C-6), 62.7 (C-4), 56.8 (C-2), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ). (in accordance with litt.<sup>184</sup>)

$R_f = 0.20$  (95/5  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ )

### Methyl 2-acetamido-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranoside (**157 $\alpha$** and **158 $\beta$** )

*N*-acetyl-D-glucosamine **155** (1 g, 4.52 mmol) was dissolved in dry methanol (20 mL) and acetyl chloride (1.5 mL, 20 mmol, 6.6 éq) was added slowly. The resulting mixture was stirred for 23h and the solvent was evaporated to give methyl *N*-acetyl-D-glucosamine **156** (1.06 g, 100%) in a quantitative yield as a 1:0.2  $\alpha/\beta$  anomeric mixture. To a solution of **156** (1.06g, 4.52 mmol) in DMF (12 mL) were added benzaldehyde dimethylacetal (1.4 mL, 9 mmol) and *p*-toluene sulfonic acid (2.4 mg, 0.09 mmol). The mixture was stirred for 2.5 h at 70 °C and the solvent was removed under reduced pressure. Both anomers were separated by flash column chromatography on silica gel (CombiFlash®) ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9/1) to afford **157 $\alpha$**  (511mg, 35%) and **158 $\beta$**  (366, 25%) as white solids.

**$\alpha$ -anomer (**157 $\alpha$** ):**<sup>219</sup>

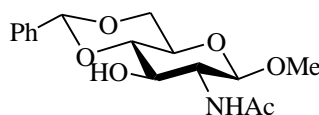


**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$ ppm:** 7.54-7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.41-7.33 (m, 3H, Ar-H), 5.87 (d,  $J_{\text{NH},2} = 8.4$  Hz, 1H, NH), 5.57 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Bz}}$ ), 4.72 (d,  $J_{1,2} = 3.9$  Hz, 1H, H-1), 4.29 (dd,  $J_{6a,6b} = 8.0$  Hz,  $J_{6a,5} = 2.7$  Hz, 1H, H-6a), 4.23 (ddd,  $J_{2,3} = 10.0$  Hz,  $J_{2,\text{NH}} = 8.4$  Hz,  $J_{2,1} = 3.9$  Hz, 1H, H-2), 3.91 (dd,  $J_{3,2} = 10.0$  Hz,  $J_{3,4} = 9.0$  Hz, 1H, H-3), 3.84-3.73 (m, 2H, H-5 and H-6b), 3.59 (dd,  $J_{4,3} = 9.0$  Hz,  $J_{4,5} = 8.6$  Hz, 1H, H-4), 3.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.07 (s, 3H  $\text{OCOCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$ ppm:** 172.8 (CO), 137.1, 129.3, 128.4, 126.4 (Ar-C), 102.1 ( $\text{C}_{\text{Bz}}$ ), 98.9 (C-1), 82.2 (C-4), 70.9 (C-3), 68.9 (C-6), 62.4 (C-5), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 54.2 (C-2), 23.4 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). (in accordance with litt.<sup>183</sup>)

$R_f = 0.45$  (90/10  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ )

**$\beta$ -anomer (**158 $\beta$** ):**<sup>220</sup>



<sup>219</sup> N. Moitessier, C. Henry, N. Aubert, Y. Chapleur, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6191-6194.

<sup>220</sup> J. M. Vega-Pérez, J. L. Espartero, F. J. Ruiz, F. Alcudia, *Carbohydr. Res.* **1992**, 232, 235-247.

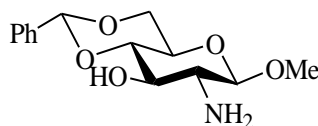
## Experimental section

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz) δ ppm:** 7.50-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.37-7.27 (m, 3H, Ar-H), 5.50 (s, 1H, H<sub>Bz</sub>), 4.49 (d,  $J_{1,2}$  = 8.2 Hz, 1H, H-1), 4.28 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 10.5 Hz,  $J_{6a,5}$  = 4.8 Hz, 1H, H-6a), 3.84 (dd,  $J_{3,2}$  = 9.8 Hz,  $J_{3,4}$  = 8.8 Hz, 1H, H-3), 3.74 (t<sub>app</sub>,  $J$  = 10.1 Hz, H-4), 3.61-3.37 (m, 5H, H-2, H-6b and CH<sub>3</sub>), 3.35-3.29 (m, 1H, H-5), 1.97 (s, 3H OCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz) δ ppm:** 172.6 (CO), 137.0, 129.1, 128.2, 126.2 (Ar-C), 102.2 (C<sub>Bz</sub>), 101.7 (C-1), 81.6 (C-4), 71.3 (C-3), 68.6 (C-6), 66.2 (C-5), 57.1 (CH<sub>3</sub>), 56.8 (C-2), 22.8 (CH<sub>3</sub>CO). (in accordance with litt.<sup>184</sup>)

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (95/5 CHCl<sub>3</sub>/MeOH)

### Methyl 2-amino-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-β-D-glucopyranoside (**159**)<sup>221</sup>

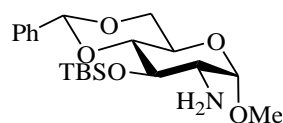


To a 10 mL solution of KOH in absolute ethanol (4M) was added **158β** (366 mg, 1.13 mmol). The reaction was heated for 4h under reflux. Then, the mixture was concentrated to 5 mL and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). The organic layer was washed twice with water (2×75 mL) and the aqueous phase was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×75 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CombiFlash®) (CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 95/5) to afford **159** (223 mg, 70%) as a yellow solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ ppm:** 7.55-7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.42-7.33 (m, 3H, Ar-H), 5.55 (s, 1H, H<sub>Bz</sub>), 4.35 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 10.5 Hz,  $J_{6a,5}$  = 5.0 Hz, 1H, H-6a), 4.21 (d,  $J_{1,2}$  = 8.2 Hz, 1H, H-1), 3.80 ( $J$  = 10.0 Hz, 1H, H-6b), 3.63 (t,  $J_{3,4}$  =  $J_{3,2}$  = 9.1 Hz, 1H, H-3), 3.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.55 (t,  $J_{4,5}$  =  $J_{4,3}$  = 9.1 Hz, 1H, H-4), 3.51-3.41 (m, 1H, H-5), 2.80 (dd,  $J_{2,3}$  = 9.1 Hz,  $J_{2,1}$  = 8.2 Hz, 1H, H-2).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) δ ppm:** 137.3, 129.3, 128.2, 126.3 (Ar-C), 105.3 (C-1), 101.9 (C<sub>Bz</sub>), 81.5 (C-4), 72.8 (C-3), 68.8 (C-6), 66.5 (C-5), 57.8 (C-2), 57.4 (CH<sub>3</sub>). (in accordance with litt.<sup>184</sup>)

<sup>221</sup> D. P. G. Emmerson, W. P. Hems, B. G. Davis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 213-221.

**Methyl 2-amino-4,6-O-benzylidene-3-tert-butyldimethylsilyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (161)**<sup>222</sup>

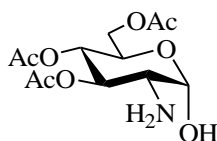
To solution of **149** (200 mg, 0.72 mmol) in dichloromethane (6 mL) was successively added DIPEA (2.4 mL, 13.79 mmol, 19 eq), TBSCl (440 mg, 2.88 mmol, 4 eq) and a catalytic amount of DMAP. The reaction mixture was stirred for 96h at room temperature and then diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with water and the aqueous phase was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (toluene/acetone: 85/15) to afford **161** (313 mg, 49%) as a colorless viscous liquid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$  ppm:** 7.58-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.40-7.29 (m, 3H, Ar-H), 5.48 (s, 1H, H<sub>Bz</sub>), 4.75 (d,  $J_{1,2}$  = 3.5 Hz, 1H, H-1), 4.25 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 8.6 Hz,  $J_{6a,5}$  = 3.5 Hz, 1H, H-6a), 3.92-3.61 (m, 3H, H-3, H-5 and H-6b), 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.56-3.29 (m, 1H, H-4), 2.76 (dd,  $J_{2,3}$  = 9.2 Hz,  $J_{2,1}$  = 3.5 Hz, 1H, H-2), 0.85 (s, 9H, *t*-Bu), 0.065 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), -0.025 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz)  $\delta$  ppm:** 137.4, 129.0, 128.1, 126.3 (Ar-C), 102.0 (C<sub>Bz</sub>), 101.3 (C-1), 82.5 (C-4), 74.3 (C-3), 69.3 (C-6), 63.1 (C-5), 57.9 (C-2), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (*t*-Bu), -3.9 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  HRMS (ESI): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NHO<sub>5</sub>Si [ $M+H$ ]<sup>+</sup>: 396.2201; found: 396.2226.

**R<sub>f</sub>** = 0.66 (90/10 Toluene/acetone)

**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranose (162)**<sup>223</sup>

To a solution of **169** (100 mg, 0.288 mmol) in anhydrous THF (1.4 mL) was added benzylamine (35  $\mu$ L, 0.317 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature then solvent was evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 9/1) to afford **162** (40 mg, 46%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm:** 5.33-5.24 (m, 1H, H-1), 5.20 (t,  $J_{3,4}$  =  $J_{3,2}$  = 9.6 Hz, 1H, H-3), 4.95 (t,  $J_{4,5}$  =  $J_{4,3}$  = 9.6 Hz, 1H, H-4), 4.37-4.18 (m, 2H, H-6a and H-5), 4.12-4.01 (m, 1H, H-6b), 3.07-2.94 (m, 1H, H-2), 2.07 (s, 6H, 2OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

<sup>222</sup> E. J. Grayson, B. G. Davis, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2361-2364.

<sup>223</sup> A. G. Sánchez, A. C. Ventulá, U. Scheidegger, *Carbohydr. Res.* **1971**, 18, 173-183.

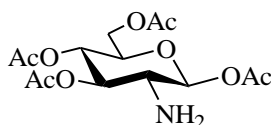
## Experimental section

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ ppm:** 171.2 (CO), 170.9 (CO), 169.8 (CO), 92.7 (C-1), 73.9 (C-3), 68.9 (C-4), 67.5 (C-5), 62.4 (C-6), 54.4 (C-2), 21.0 (CH<sub>3</sub>CO), 20.8 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>8</sub> [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 328.1003; found: 328.0994.

**R<sub>f</sub>** = 0.11 (70/30 Toluene/acetone)

### 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-amino-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranose (169)<sup>224</sup>



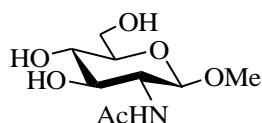
To a solution of D-glucosamine hydrochloride **165** (10 g, 48 mmol) in a freshly prepared aqueous 1M NaOH solution (48 mL) was added 4-methoxybenzaldehyde (7 mL, 59.04 mmol, 1.23 eq.). After a short time, precipitation occurred. The mixture was kept for 2 h at room temperature and the product was filtered off, and successively washed with cold water and a 1:1 mixture of EtOH-Et<sub>2</sub>O. The solid was dried over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> under reduced pressure to give imine **166** (12.9 g, 90%) as a white solid. To a solution of **166** (10.52g, 35.49 mmol) in pyridine (56 mL) was added dropwise acetic anhydride (31 mL). The reaction mixture was stirred for 1h at 0°C and overnight at room temperature. The yellow solution was poured into 200 mL of ice-water. The precipitated was filtered, washed with cold water and dried over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> to give 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-[*p*-methoxybenzylidene(amino)]-D-glucopyranoside **167** (13.83g, 84%) as a white solid. This compound (9.04 g, 19.42 mmol) dissolved in warm acetone (80 mL) was treated with an aqueous 5M HCl solution (10 mL) affording a precipitate. The mixture was cooled to 0°C before adding Et<sub>2</sub>O (80 mL). The solid was filtered, washed with Et<sub>2</sub>O and dried to give **168**<sup>225</sup>. The ammonium salt **168** (2g, 5.21 mmol) was treated with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous phase was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give pure **169**<sup>226</sup> (1.41g, 78%) as a white solid.

<sup>224</sup> P. Boullanger, M. Jouineau, B. Bouammali, D. Lafont, G. Descotes, *Carbohydr. Res.* **1990**, 202, 151-164.

<sup>225</sup> a) M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1985**, 136, 309-323; b) F. Dasgupta, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1990**, 202, 239-255.

<sup>226</sup> E. M. S. Pérez, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, M. E. Light, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, A. Sancho, *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 23-32.

**Methyl 2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranoside (171)**<sup>227</sup>

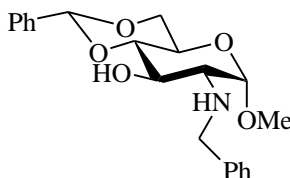


A solution of **170** (1.5 g, 4.11 mmol) in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20.7 mL, 6.67/1 v/v) was treated with a solution of MeOH/MeONa (7.5 mL, 32.77 mmol, 8 eq). The reaction mixture was stirred for 40 min at room temperature. The mixture was neutralized with Dowex® 50W-X8 (H<sup>+</sup>) resin (monitored by a Litmus paper). The mixture was filtered and the resin was washed with MeOH. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 75/25) to afford **171** (747 mg, 77%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ ppm:** 4.20 (d,  $J_{1,2}$  = 8.3 Hz, 1H, H-1), 3.78 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 12.1 Hz,  $J_{6a,5}$  = 2.2 Hz, 1H, H-6a), 3.58 (dd,  $J_{6b,6a}$  = 12.1 Hz,  $J_{6a,5}$  = 5.6 Hz, 1H, H-6b), 3.54 (dd,  $J_{3,4}$  = 10.2 Hz,  $J_{3,2}$  = 8.6 Hz, 1H, H-3), 3.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.34-3.27 (m, 1H, H-4), 3.22-3.15 (m, 2H, H-2 and H-5), 1.88 (s, 3H OCOCH<sub>3</sub>). (in accordance with litt<sup>228</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (90/10 CHCl<sub>3</sub>/MeOH)

**Methyl 2-benzylamino-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-α-D-glucopyranoside (174)**<sup>229</sup>



To a solution of **149** (50 mg, 0.18 mmol) in anhydrous MeOH (16 mL) were successively added PhCHO (26 μL, 0.23 mmol, 1.3 eq) and 3 Å molecular sieves. The reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature. NaBH<sub>4</sub> (26 mg, 0.69 mmol, 3.83 eq) was then added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc: 6/4) to afford **174** (51 mg, 76%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ ppm:** 7.57-7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.43-7.24 (m, 8H, Ar-H), 5.55 (s, 1H, H<sub>Bz</sub>), 4.62 (d,  $J_{1,2}$  = 3.5 Hz, 1H, H-1), 4.25 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 8.6 Hz,  $J_{6a,5}$  = 3.8 Hz, 1H, H-6a),

<sup>227</sup> Y. Cai, C.-C. Ling, D. R. Bundle, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2120-2126.

<sup>228</sup> G. E. Whitworth, M. S. Macauley, K. A. Stubbs, R. J. Dennis, E. J. Taylor, G. J. Davies, I. R. Greig, D. J. Vocadlo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *129*, 635-644.

<sup>229</sup> J. Vega-Pérez, J. Espartero, M. Vega, J. Candela, F. Ingesias-Guerra, F. Alcudia, *Eur. J. Mass Spectrom.* **1995**, *1*, 161-169.

## Experimental section

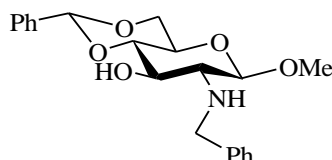
3.89(d,  $J = 13.7$  Hz,  $H_{Bz}$ ), 3.85 (d,  $J = 13.7$  Hz,  $H_{Bz}$ ), 3.84-3.68 (m, 3H, H-3, H-5 and H-6b), 3.53 (t,  $J_{4,5} = J_{4,3} = 9.0$  Hz, 1H, H-4), 3.34 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.70 (dd,  $J_{2,3} = 9.5$  Hz,  $J_{2,1} = 3.5$  Hz, 1H, H-2).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 90 MHz)  $\delta$ ppm: 140.2, 137.3, 129.1, 128.4, 128.6, 128.2, 128.1, 127.3, 126.4 (Ar-C), 101.8 ( $C_{Bz}$ ), 98.5 (C-1), 81.9 (C-4), 69.6 (C-3 or C-5), 69.1 (C-6), 62.5 (C-2), 62.3 (C-3 or C-5), 55.3 ( $CH_3$ ), 51.9 ( $C_{Bz}$ ).

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{21}H_{25}NNaO_5[M+Na]^+$ : 394.1625; found: 394.1612.

$R_f = 0.33$  (60/40 Cyclohexane/EtOAc)

### Methyl 2-benzylamino-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranoside (175)<sup>184</sup>



To a solution of **159** (50 mg, 0.18 mmol) in anhydrous MeOH (16 mL) were successively added PhCHO (20  $\mu$ L 0.18, 1.0 eq) and 3 Å molecular sieves. The reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature.  $NaBH_4$  (20 mg, 0.54 mmol, 3.0 eq) was then added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc: 6/4) to afford **175** (55 mg, 82%) as a white solid.

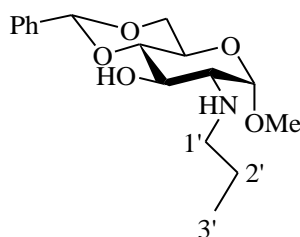
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$ ppm: 7.56-7.20 (m, 10H, Ar-H), 5.52 (s, 1H,  $H_{Bz}$ ), 4.35 (d,  $J_{1,2} = 8.3$  Hz, 1H, H-1), 4.34-4.28 (m, 1H, H-6a), 4.06 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 3.89 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 3.77 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 10.1$  Hz, 1H, H-4), 3.65 (dd,  $J_{3,2} = 9.8$  Hz,  $J_{3,4} = 10.1$  Hz, 1H, H-3), 3.55 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.54-3.46 (m, 1H, H-6b), 3.45-3.35 (m, 1H, H-5), 2.65 (dd,  $J_{2,3} = 9.8$  Hz,  $J_{2,1} = 8.3$  Hz, 1H, H-2).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 90 MHz)  $\delta$ ppm: 140.1, 137.1, 129.2, 128.4, 128.3, 127.1, 126.3 (Ar-C), 105.6 (C-1), 101.8 ( $C_{Bz}$ ), 81.4 (C-4), 71.8 (C-3), 68.7 (C-6), 66.3 (C-5), 63.2 (C-2), 57.1 ( $CH_3$ ), 52.2 ( $CH_2Ph$ ).

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{21}H_{25}NNaO_5[M+Na]^+$ : 394.1625; found: 394.1611.

$R_f = 0.22$  (60/40 Cyclohexane/EtOAc)

**Methyl 2-propylamino-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (176)**<sup>184</sup>



To a solution of **149** (50 mg, 0.18 mmol) in anhydrous MeOH (3 mL) were successively added 3 Å molecular sieves, EtCHO (13  $\mu$ L, 0.18mmol, 1.0 eq) and NaBH<sub>3</sub>CN (17 mg, 0.27 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred for 24h at room temperature and was quenched with glacial acetic acid (85  $\mu$ L). The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (toluene/acetone: 65/35) to afford **176** (40 mg, 70%) as a white solid.

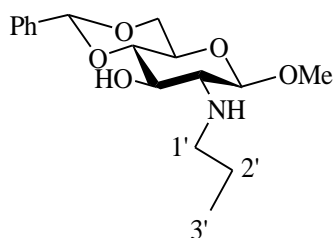
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$ ppm:** 7.60-7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.42-7.28 (m, 3H, Ar-H), 5.55 (s, 1H, H<sub>Bz</sub>), 4.82 (d,  $J_{1,2}$  = 3.5 Hz, 1H, H-1), 4.32 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 8.2 Hz,  $J_{6,5}$  = 3.2 Hz, 1H, H-6a), 3.86-3.66 (m, 3H, H-3, H-5 and H-6b), 3.55 (t,  $J_{4,3}$  =  $J_{4,5}$  = 9.0 Hz, 1H, H-4), 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.77-2.66 (m, 1H, H-1'a), 2.61 (dd,  $J_{2,3}$  = 9.8 Hz,  $J_{2,1}$  = 3.5 Hz, 1H, H-2), 2.65 (m, 1H, H-1'b), 1.60-1.36 (m, 2H, 2H-2'), 0.91 (t,  $J_{3',2'a}$  =  $J_{3',2'b}$  = 7.4 Hz, 3H, 3H-3').

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$ ppm:** 137.4, 129.1, 128.3, 126.5 (Ar-C), 101.9 (C<sub>Bz</sub>), 98.4 (C-1), 82.0 (C-4), 69.3 (C-3), 69.1 (C-6), 63.2 (C-2), 62.4 (C-5), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 49.5 (C-1'), 23.8 (C-2'), 11.7 (C-3').

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>5</sub>[ $M$ +Na]<sup>+</sup>: 346.1625; found: 346.1595.

**R<sub>f</sub>** = 0.22 (80/20 Cyclohexane/EtOAc)

**Methyl 2-propylamino-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranoside (177)**



To a solution of **159** (50 mg, 0.18 mmol) in anhydrous MeOH (3 mL) were successively added 3 Å molecular sieves, EtCHO (13  $\mu$ L, 0.18mmol, 1.0 eq) and NaBH<sub>3</sub>CN (17 mg, 0.27 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred for 24h at room temperature and was quenched with glacial



## Experimental section

acetic acid (85  $\mu$ L). The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (toluene/acetone: 70/30) to afford **177** (23 mg, 40%) as a white solid.

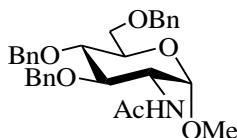
**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  ppm:** 7.53-7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.41-7.31 (m, 3H, Ar-H), 5.54 (s, 1H, H<sub>Bz</sub>), 4.33 (d,  $J_{1,2}$  = 8.2 Hz, 1H, H-1), 4.32 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 10.0 Hz,  $J_{6,5}$  = 5.1 Hz, 1H, H-6a), 3.78 (t,  $J_{6b,6a}$  = 10.0 Hz, 1H, H-6b), 3.67 (t,  $J_{3A,2A}$  =  $J_{3A,4A}$  = 10.0 Hz, 1H, H-3), 3.56-3.51 (m, 1H, H-4), 3.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.46-3.35 (m, 1H, H-5), 2.83 (dt,  $J_{1'a,1'b}$  = 11.5 Hz,  $J_{1'a,2'a}$  = 7.2 Hz 1H, H-1'a), 2.65 (dt,  $J_{1'b,1'a}$  = 11.5 Hz,  $J_{1'b,2'b}$  = 7.2 Hz, 1H, H-1'b), 2.56 (dd,  $J_{2,3}$  = 10.0 Hz,  $J_{2,1}$  = 8.2 Hz, 1H, H-2), 1.56-1.41 (m, 2H, H-2'), 0.91 (t,  $J_{3',2'a}$  =  $J_{3',2'b}$  = 7.2 Hz, 3H, H-3').

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  ppm:** 137.2, 129.3, 128.4, 126.4 (Ar-C), 105.2 (C<sub>Bz</sub>), 101.9 (C-1), 81.6 (C-4), 71.4 (C-3), 68.8 (C-6), 66.4 (C-5), 64.0 (C-2), 57.2 (CH<sub>3</sub>), 49.7 (C-1'), 23.6 (C-2'), 11.7 (C-3').

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>5</sub>[ $M$ +Na]<sup>+</sup>: 346.1625; found: 346.1595.

**R<sub>f</sub>** = 0.10 (70/30 Toluene/acetone)

### Methyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**178**)<sup>230</sup>



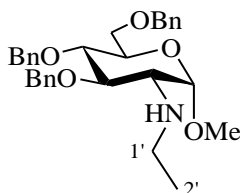
To a solution of **156** (300 mg, 1.275 mmol) in dimethylformamide (3 mL) was added successively Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O (270 mg, 0.858 mmol, 2.0 eq), BaO (1.050 g, 6.84 mmol, 5.4 eq) and BnBr (2.7 mL, 22.73 mmol, 178 eq). The reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature and then diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with water and the aqueous phase was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 99/1) to afford **178** (313 mg, 49%) as a white solid.

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  ppm:** 7.50-7.29 (m, 13H, Ar-H), 7.27-7.22 (m, 2H, Ar-H), 5.43 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.6 Hz, 1H, NH), 4.90 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.87 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.74 (d,  $J_{1,2}$  = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.73 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.70 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.59 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.32 (dt,  $J_{2,3}$  =  $J_{2,\text{NH}}$  = 9.6 Hz,  $J_{2,1}$  = 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.87-3.68 (m, 5H, H-3, H-4, H-5 and 2H-6), 3.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.90 (s, 3H OCOCH<sub>3</sub>). (in accordance with litt.<sup>183</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (99/1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH)

<sup>230</sup> C. Henry, J.-P. Joly, Y. Chapleur, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, 18, 689-695.

**Methyl 2-ethylamino-3,4,6-tri-O-benzyl-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside (179)**



To a solution of **178** (69 mg, 0.136 mmol) in THF (730  $\mu$ l) under argon atmosphere was carefully added  $\text{LiAlH}_4$  (26 mg, 0.69 mmol, 5 eq). After evacuation of hydrogen gas, the reaction mixture was stirred in a sealed tube for 2 days at 70  $^{\circ}\text{C}$ . Water was added to neutralize excess of  $\text{LiAlH}_4$ . Then the aqueous phase was extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc: 6/4) to afford **179** (37 mg, 55%) as a colorless liquid.

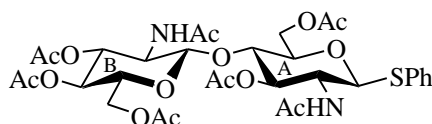
**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ ppm:** 7.44-7.23 (m, 13H, Ar-H), 7.22-7.12 (m, 2H, Ar-H), 4.93 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.88-4.76 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  and H-1), 4.69 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.58-4.47 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.86-3.60 (m, 5H, H-3, H-4, H-5 and 2 H-6), 3.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.90-2.55 (m, 3H, H-2 and 2H $_1'$ ), 1.10 (t,  $J_{3',2'} = 7.2$  Hz, 3H, H $_2'$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$ ppm:** 139.1, 138.7, 129.1, 128.9, 128.8, 128.3, 128.2 128.1 (Ar-C), 99.0 (C-1), 80.8, 79.3, 71.2 (3C, C-3, C-4 and C-5), 76.1, 75.3, 74.0 (3C, 3 $\text{CH}_2$ ), 69.1 (C-6), 62.6 (C-2), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 42.8 (C-1'), 15.9 (C-2').

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NHO}_5[\text{M}+\text{H}]^+$ : 492.2745; found: 492.2735.

$R_f$  = 0.59 (100% EtOAc)

**Phenyl (2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-O-acetyl-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside (182)<sup>231</sup>**



To a suspension of **78** (3.00g, 4.43 mmol) in DCE (46 mL) were added successively powdered  $\text{ZnI}_2$  (9.9 g, 31 mmol) and PhSTMS (3.39 mL, 17.77 mmol). The mixture was stirred overnight at 50 $^{\circ}\text{C}$ . Then the solvent was evaporated. Cold methanol was added to the residue until a white

<sup>231</sup> S. Takahashi, H. Terayama, H. Koshino, H. Kuzuhara, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14871-14884.

## Experimental section

precipitate appeared, which was filtered. The solid was washed with cold diethyl ether and dried to give **182** as a white solid (2.70 g, 84%).

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm:** 7.43-7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.14 (m, 3H, Ar-H), 5.06 (t,  $J_{3B,4B} = J_{3B,2B} = 10.1$  Hz, 1H, H-3<sub>B</sub>), 4.99-4.85 (m, 2H, H-3 and H-4<sub>A</sub> or H-4<sub>B</sub>), 4.62 (d,  $J_{1A,2A} = 10.6$  Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.44 (d,  $J_{1B,2B} = 8.3$  Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.35-4.23 (m, 2H, 2H-6), 4.04-3.86 (m, 3H, 2H-6 and H-2<sub>A</sub>), 3.76 (dd,  $J_{2B,3B} = 10.1$  Hz,  $J_{2B,1B} = 8.3$  Hz, 1H, H-2<sub>B</sub>), 3.68-3.50 (m, 3H, H-5<sub>A</sub>, H-5<sub>B</sub> and H-4<sub>A</sub> or H-4<sub>B</sub>), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.97 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.93 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.92 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.91 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.90 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.86 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.80 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ ppm:** 171.6 (CO), 171.3 (CO), 170.7 (CO), 170.6 (CO), 170.2 (CO), 169.5 (CO), 132.2, 131.7, 128.2, 127.3 (Ar-C), 100.2 (C-1<sub>B</sub>), 85.4 (C-1<sub>A</sub>), 76.0, 75.8, 74.0, 71.0, 68.0 (5C, C-3<sub>A</sub>, C-4<sub>A</sub>, C-4<sub>B</sub>, C-5<sub>A</sub> and C-5<sub>B</sub>), 71.9 (C-3<sub>B</sub>), 62.3, 61.3 (2C, 2C-6), 54.2 (C-2<sub>B</sub>), 52.4 (C-2<sub>A</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>CO), 19.8 (CH<sub>3</sub>CO), 19.7 (CH<sub>3</sub>CO), 19.6 (CH<sub>3</sub>CO), 19.5 (CH<sub>3</sub>CO).

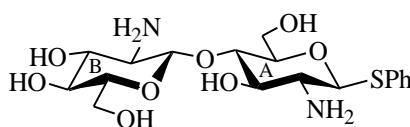
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>15</sub>S[M+Na]<sup>+</sup>: 749.2198; found: 749.2182.

**Mp:** 297-298 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>:** -34.2 (*c* 0.653, MeOH+CHCl<sub>3</sub> 1/1).

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (60/40 Toluene/acetone)

### Phenyl (2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranoside (183)



Obtained from **186** (811 mg, 1.48 mmol) as a white solid (437 mg, 68%) according to procedure 5.

**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 360 MHz) δ ppm:** 7.60-7.54 (m, 2H, Ar-H), 7.37-7.22 (m, 3H, Ar-H), 4.60 (d,  $J_{1A,2A} = 9.9$  Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.41 (d,  $J_{1B,2B} = 8.5$  Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 3.96-3.81 (m, 3H, 3H-6), 3.66 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H, H-6<sub>B</sub>), 3.60 (t,  $J_{4A,3A} = J_{4A,5A} = 9.1$  Hz, H-4<sub>A</sub>), 3.50-3.41 (m, 2H, H-3<sub>A</sub> and H-5<sub>A</sub>), 3.34-3.19 (m, 3H, H-3<sub>B</sub>, H-4<sub>B</sub> and H-5<sub>B</sub>), 2.68 (t, 1H,  $J_{2A,1A} = J_{2A,3A} = 9.9$  Hz, H-2<sub>A</sub>), 2.62 (t, 1H,  $J_{2B,1B} = J_{2B,3B} = 8.5$  Hz, H-2<sub>B</sub>).

## Experimental section

**$^{13}\text{C}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz)  $\delta$ ppm:** 134.4, 133.3, 130.1, 128.9 (Ar-C), 104.7 (C-1<sub>B</sub>), 89.7 (C-1<sub>A</sub>), 80.7 (C-5<sub>A</sub>), 80.5 (C-4<sub>A</sub>), 78.4 (C-5<sub>B</sub>), 77.7 (C-3<sub>B</sub>), 77.4 (C-3<sub>A</sub>), 71.7 (C-4<sub>B</sub>), 62.6, 62.3 (2C, 2C-6), 58.5 (C-2<sub>B</sub>), 57.1 (C-2<sub>A</sub>).

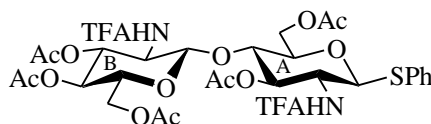
**HRMS (ESI):** calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub>S[M+Na]<sup>+</sup>: 455.1459; found: 455.1456.

**Mp:** 261-262 °C

**$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ :** -43.2 (*c* 0.767, MeOH).

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (90/10 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+1% NH<sub>3</sub>)

### Phenyl (3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-trifluoroacetamido- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy-1-thio-2-trifluoroacetamido- $\beta$ -D-glucopyranoside (184)



Obtained from **182** (1.00 g, 1.377 mmol) as a yellow solid (1.136 g, 99%) according to procedure 3.

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ ppm:** 8.92-8.52 (m, 2H, NH<sub>A</sub> and NH<sub>B</sub>), 7.61-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.44-7.23 (m, 3H, Ar-H), 5.42-5.21 (m, 2H, H-3<sub>A</sub> and H-3<sub>B</sub>), 5.16 (d,  $J_{1A,2A}$  = 10.6 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 5.11-4.97 (m, 2H, H-1<sub>B</sub> and H-4<sub>B</sub> or H-4<sub>A</sub>), 4.50 (dd,  $J_{6,6}$  = 12.0 Hz,  $J_{6,5}$  = 1.5 Hz, 1H, H-6), 4.43 (dd,  $J_{6,6}$  = 12.4 Hz,  $J_{6,5}$  = 4.5 Hz, 1H, H-6), 4.18 (dd,  $J_{6,6}$  = 12.0 Hz,  $J_{6,5}$  = 5.6 Hz, 1H, H-6), 4.11-3.86 (m, 5H, H-2<sub>A</sub>, H-2<sub>B</sub>, H-6, H-5<sub>A</sub> or H-5<sub>B</sub>, and H-4<sub>A</sub> or H-4<sub>B</sub>), 3.85-3.73 (m, 1H, H-5<sub>A</sub> or H-5<sub>B</sub>), 2.06 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ ppm:** 170.7 (CO), 170.5 (CO), 169.9 (CO), 133.2, 133.1, 129.8, 128.8 (Ar-C), 100.6 (C-1<sub>B</sub>), 85.5 (C-1<sub>A</sub>), 77.7 (C-5<sub>A</sub> or C-5<sub>B</sub>), 76.0, 74.2, 72.7, 72.5 (4C, C-5<sub>A</sub> or C-5<sub>B</sub>, C-4<sub>A</sub> or C-4<sub>B</sub>, C-3<sub>A</sub>, C-3<sub>B</sub>), 69.1 (C-4<sub>A</sub> or C-4<sub>B</sub>), 62.0, 62.4 (2C, 2C-6), 55.8 (C-2<sub>B</sub>), 54.3 (C-2<sub>A</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO), 20.5 (CH<sub>3</sub>CO), 20.3 (CH<sub>3</sub>CO).

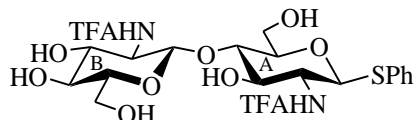
**HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub>NaO<sub>15</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: 857.1633; found: 857.1641.

**Mp:** 266-267 °C

**$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ :** -44.5 (*c* 0.569, MeOH+CHCl<sub>3</sub> 4/96).

**R<sub>f</sub>** = 0.74 (60/40 Toluene/acetone)

**Phenyl (2-deoxy-2-trifluoroacetamido-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-2-deoxy-1-thio-2-trifluoroacetamido-β-D-glucopyranoside (186)**



Obtained from **184** (876 mg, mol) as a white solid (581 mg, 89%) according to procedure 4.

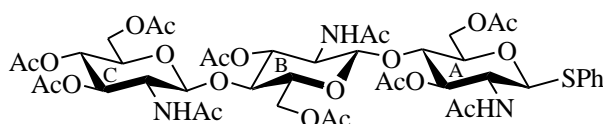
**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 360 MHz) δppm:** 7.45-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.26-7.15 (m, 3H, Ar-H), 4.74 (d,  $J_{1A,2A}$  = 10.4 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.54 (d,  $J_{1B,2B}$  = 8.7 Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 3.84 (dd,  $J_{6,6}$  = 12.3 Hz,  $J_{6,5}$  = 1.8 Hz, 1H, H-6), 3.81-3.66 (m, 3H, 2H-2 and H-6), 3.65-3.19 (m, 8H, 2H-3, 2H-4, 2H-5, 2-H6).

**<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz) δppm:** 134.9, 132.9, 130.2, 128.8 (Ar-C), 102.1 (C-1<sub>B</sub>), 87.7 (C-1<sub>A</sub>), 80.7, 80.3, 78.4, 75.2, 72.1 (C-3<sub>B</sub>, C-3<sub>A</sub>, C-4<sub>A</sub>, C-4<sub>B</sub>, C-5<sub>A</sub> and C-5<sub>B</sub>), 62.6, 61.7 (2C, 2C-6), 57.9 (C-2<sub>B</sub>), 56.1 (C-2<sub>A</sub>).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>10</sub>S[M+Na]<sup>+</sup>: 647.1105; found: 647.1105.

**R<sub>f</sub>** = 0.62 (90/10 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+5% NH<sub>3</sub>)

**Phenyl (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy-1-thio-β-D-glucopyranoside (187)**



To a suspension of **79** (3.00 g, 3.11 mmol) in DCE (50 mL) were successively added powdered ZnI<sub>2</sub> (6.96 g, 21.77 mmol, 7eq) and PhSTMS (2.37 mL, 12.44 mmol, 4 eq). The mixture was stirred for 24 h at 70°C, and the solvent was evaporated. Cold methanol was added to the residue until a white precipitate appeared. The solid was filtered and washed with cold diethyl ether to give **187** as a white solid (2.32 g, 73%).

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 360 MHz) δppm:** 8.13-7.93 (m, 2H, 2NH), 7.91 (d,  $J_{NH,2}$  = 9.1 Hz, 1H, NH), 5.12 (t,  $J_{3,4}$  =  $J_{3,2}$  = 9.8 Hz, 1H, H-3), 5.06-4.86 (m, 3H, H-1<sub>A</sub> and 2H-3), 4.80 (t,  $J_{4,5}$  =  $J_{4,3}$  = 9.3 Hz, 1H, H-4), 4.64 (d,  $J_{1,2}$  = 8.2 Hz, 1H, H-1), 4.56 (d,  $J_{1,2}$  = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.44-4.16 (m, 3H, 3H-6), 4.16-3.95 (m, 2H, 2H-6), 3.95-3.47 (m, 9H, H-2<sub>A</sub>, H-2<sub>B</sub>, H-2<sub>C</sub>, 2H-4, H-5<sub>A</sub>, H-5<sub>B</sub>, H-5<sub>C</sub> and H-6), 2.06 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 6H, 2OCOCH<sub>3</sub>), 1.90 (s, 6H, 2OCOCH<sub>3</sub>), 1.77 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.74 (s, 6H, 2OCOCH<sub>3</sub>).

## Experimental section

**$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 90 MHz)  $\delta$ ppm:** 170.1 (CO), 170.0 (CO), 169.9 (CO), 169.6 (CO), 169.4 (CO), 169.3 (3C, 3CO), 169.2 (CO), 169.1 (CO), 133.6, 129.9, 128.9, 126.9 (Ar-C), 101.1 (C-1), 99.9 (C-1), 84.4 (C-1<sub>A</sub>), 75.8, 75.6, 75.5, 74.1, 73.3, 72.3, 71.6, 70.4 (8C, 2C-4, C-3<sub>A</sub>, C-3<sub>B</sub>, C-3<sub>C</sub>, C-5<sub>A</sub>, C-5<sub>B</sub>, C-5<sub>C</sub>), 68.2 (C-4), 62.5 (C-6), 61.6 (C-6), 53.9 (C-2), 53.7 (C-2), 52.3 (C-2<sub>A</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>CO), 22.6 (CH<sub>3</sub>CO), 22.5 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO), 20.4 (CH<sub>3</sub>CO), 20.3 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>44</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>22</sub>S[M+Na]<sup>+</sup>: 1036.3203 found: 1036.3179.

**Phenyl (3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-trifluoroacetamido- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-(3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy-2-trifluoroacetamido- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy-1-thio-2-trifluoroacetamido- $\beta$ -D-glucopyranoside (188)**



Obtained from **187** (400 mg, 0.394 mmol) as a yellow solid (286 mg, 62%) according to procedure 3.

**$^1\text{H}$  NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 400 MHz)  $\delta$ ppm:** 8.63 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.6 Hz, 1H, NH), 8.60 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.6 Hz, 1H, NH), 8.51 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 9.6 Hz, 1H, NH), 7.52-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.37-7.28 (m, 3H, Ar-H), 5.28 (dd,  $J$  = 9.4 Hz,  $J$  = 10.5 Hz, 1H, H-3), 5.26-5.18 (m, 2H, 2H-3), 5.13 (d,  $J_{1\text{A},2\text{A}}$  = 10.6 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 5.04 (t,  $J$  = 9.7 Hz, 1H, H-4), 4.97 (d,  $J_{1,2}$  = 8.3 Hz, 1H, H-1), 4.96 (d,  $J_{1,2}$  = 8.3 Hz, 1H, H-1), 4.49 (dd,  $J_{6,6}$  = 12.2 Hz,  $J_{6,5}$  = 1.9 Hz, 1H, H-6), 4.44-4.34 (m, 2H, 2H-6), 4.21 (dd,  $J_{6,6}$  = 12.7 Hz,  $J_{6,5}$  = 5.4 Hz, 1H, H-6), 4.18 (dd,  $J_{6,6}$  = 12.5 Hz,  $J_{6,5}$  = 5.9 Hz, 1H, H-6), 4.08-4.00 (m, 2H), 4.00-3.82 (m, 5H), 3.79-3.69 (m, 2H, 2H-5 or H-4 and H-5 or 2H-5), 2.05 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 6H, 2OCOCH<sub>3</sub>), 1.95 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.93 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.91 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 100 MHz)  $\delta$ ppm:** 170.8 (CO), 170.7 (CO), 170.6 (CO), 170.5 (CO), 170.4 (CO), 169.8 (CO), 133.2, 133.0, 129.8, 128.7 (6Ar-C), 100.5 (C-1), 100.4 (C-1), 85.5 (C-1<sub>A</sub>), 77.7 (C-4 or C-5), 75.9 (2 C-4 or 2 C-5 or C-4 and C-5), 74.1 (C-3), 73.6 (C-5 or C-4), 73.0 (C-3), 72.7 (C-3), 72.6 (C-4 or C-5), 69.1 (C-4), 63.1, 63.0, 62.4 (3C, 3C-6), 55.8 (C-2), 55.7 (C-2), 54.3 (C-2<sub>A</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO), 20.5 (CH<sub>3</sub>CO), 20.3 (CH<sub>3</sub>CO).

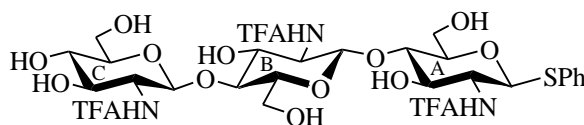
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>22</sub>S[M+Na]<sup>+</sup>: 1198.2355 found: 1198.2372.

**Mp:** 235-236 °C

**$[\alpha]_D^{24}$ :** -26.4 (*c* 0.840, MeOH+CHCl<sub>3</sub> 1/1).

**$R_f$**  = 0.22 (99/1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH)

**Phenyl (2-deoxy-2-trifluoroacetamido-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(2-deoxy-2-trifluoroacetamido-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-2-deoxy-1-thio-2-trifluoroacetamido-β-D-glucopyranoside (189)**



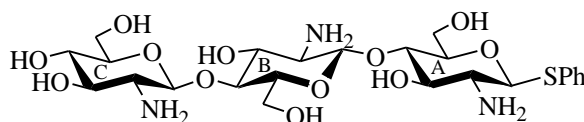
Obtained from **188** (660 mg, 0.561 mmol) as a white solid (494 mg, 100%) according to procedure 4.

**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 360 MHz) δppm:** 9.49 (d,  $J_{\text{NHA},2\text{A}} = 8.9$  Hz, 1H, NH<sub>A</sub>), 9.41 (d,  $J_{\text{NH},2} = 8.2$  Hz, 1H, NH), 9.29 (d,  $J_{\text{NH},2} = 9.0$  Hz, 1H, NH), 7.45-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.37-7.23 (m, 3H, Ar-H), 5.27 (br s, 1H, OH), 5.21 (br s, 1H, OH), 4.89 (d,  $J_{1\text{A},2\text{A}} = 10.5$  Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.84 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, OH), 4.80 (br s, 1H, OH), 4.76 (br s, 2H, 2 OH), 4.56 (d,  $J_{1,2} = 7.8$  Hz, 1H, H-1), 4.50 (d,  $J_{1,2} = 8.1$  Hz, 1H, H-1), 4.02-2.93 (m, 18H, H-2<sub>A</sub>, H-2<sub>B</sub>, H-2<sub>C</sub>, H-3<sub>A</sub>, H-3<sub>B</sub>, H-3<sub>C</sub>, H-4<sub>A</sub>, H-4<sub>B</sub>, H-4<sub>C</sub>, H-5<sub>A</sub>, H-5<sub>B</sub>, H-5<sub>C</sub>, and 6H-6).

**<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 90 MHz) δppm:** 133.9, 129.7, 129.0, 126.9 (Ar-C), 100.6 (C-1), 100.1 (C-1), 85.0 (C-1<sub>A</sub>), 80.5, 79.4, 79.0, 77.0, 74.7, 73.1, 72.0, 71.7, 70.5 (9C, C-3<sub>A</sub>, C-3<sub>B</sub>, C-3<sub>C</sub>, C-4<sub>A</sub>, C-4<sub>B</sub>, C-4<sub>C</sub>, C-5<sub>A</sub>, C-5<sub>B</sub>, C-5<sub>C</sub>), 60.8, 59.8, 59.7 (3C, C-6<sub>A</sub>, C-6<sub>B</sub>, C-6<sub>C</sub>), 56.2, 55.6, 54.5 (3C, C-2<sub>A</sub>, C-2<sub>B</sub>, C-2<sub>C</sub>).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>15</sub>S[M+Na]<sup>+</sup>: 904.1616 found: 904.1615.

**Phenyl (2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-2-amino-2-deoxy-1-thio-β-D-glucopyranoside (190)**



Obtained from **189** (480 mg, 0.544 mmol) as a white solid (173 mg, 54%) according to procedure 5.

**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm:** 7.56-7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.34-7.15 (m, 3H, Ar-H), 4.51 (d,  $J_{1\text{A},2\text{A}} = 9.9$  Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.39 (d,  $J_{1,2} = 8.2$  Hz, 1H, H-1), 4.34 (d,  $J_{1,2} = 8.2$  Hz, 1H, H-1), 3.87-3.69 (m, 5H, 5H-6), 3.63-3.52 (m, 3H), 3.47-3.36 (m, 4H), 3.33-3.18 (m, 3H), 2.69-2.53 (m, 3H, 3H-2).

**<sup>13</sup>C NMR (90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm:** 134.2, 133.4, 130.2, 129.0 (Ar-C), 104.3 (C-1), 103.9 (C-1), 89.6 (C-1<sub>A</sub>), 80.7, 80.4, 80.2, 78.5, 77.3, 77.2, 76.9, 75.6, 71.8 (9C, C-3<sub>A</sub>, C-3<sub>B</sub>, C-3<sub>C</sub>, C-

## Experimental section

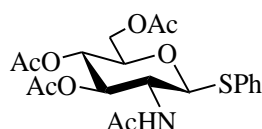
4<sub>A</sub>, C-4<sub>B</sub>, C-4<sub>C</sub>, C-5<sub>A</sub>, C-5<sub>B</sub>, C-5<sub>C</sub>), 62.6, 62.2, 61.9 (3C, C-6<sub>A</sub>, C-6<sub>B</sub>, C-6<sub>C</sub>), 58.4, 58.3 (2C, C-2<sub>B</sub>, C-2<sub>C</sub>), 57.1 (C-2<sub>A</sub>).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>HO<sub>12</sub>S[M+H]<sup>+</sup>: 594.2327 found: 594.2317.

**Mp:** 128-129 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>:** -34.6 (*c* 0.706, MeOH+CHCl<sub>3</sub> 12/88).

### Phenyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-1-thio-β-D-glucopyranoside (191)<sup>232</sup>

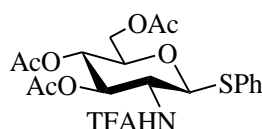


K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.99 g, 7.13 mmol, 1.3 eq) and compound **170** (2.00 g, 5.48 mmol) were successively added to a solution of thiophenol (0.72 g, 6.6 mmol, 1.2 eq) in dry acetone (14 mL) and toluene (4 mL). The mixture was stirred for 2h at 50 °C, then solvents were evaporated. The residue was dissolved in water and ethyl acetate. The aqueous phase was extracted twice with EtOAc and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was recrystallized in ethyl acetate, washed with cold diethyl ether to give **191** (1.36 g, 57% after two recrystallizations) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ ppm:** 7.54-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.37-7.27 (m, 3H, Ar-H), 5.57 (d,  $J_{NH,2} = 9.1$  Hz, 1H, NH), 5.22 (t,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.8$  Hz, 1H, H-3), 5.05 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.8$  Hz, 1H, H-4), 4.84 (d,  $J_{1,2} = 10.5$  Hz, 1H, H-1), 4.26-4.11 (m, 2H, H-6), 4.09-3.93 (m, 1H, H-2), 3.77-3.65 (m, 1H, H-5), 2.07 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>). (in accordance with litt.<sup>165</sup>).

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (80/20 Toluene/acetone)

### Phenyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-1-thio-2-trifluoroacetamido-β-D-glucopyranoside (192)<sup>233</sup>



<sup>232</sup> D. J. Silva, H. Wang, N. M. Allanson, R. K. Jain, M. J. Sofia, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5926-5929.

<sup>233</sup> A. D'Almeida, M. Ionata, V. Tran, C. Tellier, M. Dion, C. Rabiller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1243-1246.



## Experimental section

Obtained from **191** (800 mg, 1.82 mmol) as a yellow solid (790 mg, 88%) according to procedure 3.

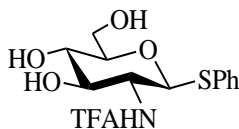
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  ppm:** 7.53-7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.32-7.19 (m, 3H, Ar-H), 5.25 (t,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 9.7$  Hz, 1H, H-3), 4.95 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.7$  Hz, 1H, H-4), 4.71 (d,  $J_{1,2} = 10.6$  Hz, 1H, H-1), 4.28-4.09 (m, 2H, H-6), 4.08-3.92 (m, 1H, H-2), 3.83-3.60 (m, 1H, H-5), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.83 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  ppm:** 171.6 (CO), 169.7 (CO), 169.4 (CO), 133.5, 131.2, 129.1, 128.8 (Ar-C), 86.1 (C-1), 75.8 (C-5), 73.4 (C-3), 68.4 (C-4), 62.4 (C-6), 53.2 (C-2), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.4 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):** calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>8</sub>S [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 516.0910; found: 516.0945.

**$[\alpha]_D^{24}$ :** -25.8 (c 0.493, CHCl<sub>3</sub>).

### Phenyl 2-deoxy-1-thio-2-trifluoroacetamido- $\beta$ -D-glucopyranoside (**193**)<sup>234</sup>



Obtained from **192** (650 mg, 1.318 mmol) as a white solid (405 mg, 84%) according to procedure 4.

**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$  ppm:** 7.48-7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.28-7.17 (m, 3H, Ar-H), 4.81-4.74 (m, 1H, H-1), 3.84 (dd,  $J_{6a,6b} = 12.1$  Hz,  $J_{6a,5} = 2.1$  Hz, 1H, H-6a), 3.74 (t,  $J_{2,3} = J_{2,1} = 9.7$  Hz, 1H, H-2), 3.64 (dd,  $J_{6b,6a} = 12.1$  Hz,  $J_{6b,5} = 5.5$  Hz, 1H, H-6b), 3.49 (t,  $J_{3,4} = J_{3,2} = 9.7$  Hz, 1H, H-3), 3.34-3.27 (m, 2H, H-4 and H-5).

**<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz)  $\delta$  ppm:** 135.1, 133.0, 130.1, 128.8 (Ar-C), 87.8 (C-1), 82.4 (C-4 or C-5), 76.9 (C-3), 71.9 (C-4 or C-5), 62.9 (C-6), 56.7 (C-2).

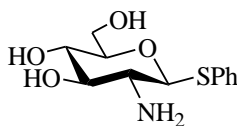
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>5</sub>S [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 390.0593; found: 390.0585.

**Mp:** 243-244 °C

**$[\alpha]_D^{24}$ :** +30.0 (c 0.420, MeOH).

<sup>234</sup> G. Despras, D. Urban, B. Vauzeilles, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1067-1069.

**Phenyl 2-amino-2-deoxy-1-thio-β-D-glucopyranoside (194)**<sup>235</sup>



Obtained from **193** (387 mg, mol) as a white solid (107 mg, 38%) according to procedure 5.

**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ ppm:** 7.60-7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.25-7.10 (m, 3H, Ar-H), 4.42 (d,  $J_{1,2}$  = 9.8 Hz, 1H, H-1), 3.76 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 12.1 Hz,  $J_{6a,5}$  = 1.9 Hz, 1H, H-6a), 3.56 (dd,  $J_{6b,6a}$  = 12.1 Hz,  $J_{6b,5}$  = 5.3 Hz, 1H, H-6b), 3.22-3.12 (m, 3H, H-3, H-4 and H-5), 2.55-2.42 (m, 1H, H-2).

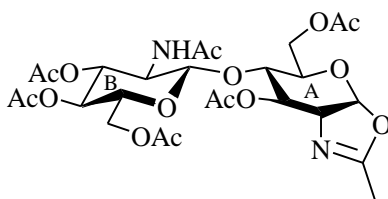
**<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz) δ ppm:** 134.6, 133.2, 130.1, 128.8 (Ar-C), 90.0 (C-1), 82.4, 79.3, 71.6 (3C, C-3, C-4 and C-5), 63.0 (C-6), 57.3 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>4</sub>S [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 294.0770; found: 294.0764.

**Mp:** 211-212 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>:** -50.0 (*c* 0.900, MeOH).

**Methyl (2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-(1→4)-(3,6-di-O-acetyl-1,2-dideoxy-α-D-glucopyrano)-[2,1-d]-2-oxazoline (195)**<sup>236</sup>



To a solution of **78** (2.00 g, 2.96 mmol) in dichloroethane (5.2 mL) under argon atmosphere was added TMSOTf (1.2 mL, 6.64 mmol, 1.5 eq). The reaction mixture was stirred for 4 h in a sealed tube at 50°C. The TMSOTf was neutralized with an excess of Et<sub>3</sub>N (2.8 mL, 19.76 mmol, 3 eq). Et<sub>3</sub>N was neutralized with glacial acetic acid (1.2 mL, 19.76 mmol, 3 eq) and the mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with water and the aqueous phase was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layers were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

<sup>235</sup> N. Z. Abdelwahab, M. D. Urbaniak, M. A. J. Ferguson, A. T. Crossman, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 708-714.

<sup>236</sup> J. Lünig, U. Möller, D. Müller, P. Welzel, A. Markus, Y. van Heijenoort, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10587-10596.

## Experimental section

filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (toluene/acetone 6/4) to afford **195** (1.81 g, 96%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  ppm:** 5.93-5.79 (m, 2H, H-1 and NH<sub>B</sub>), 5.64 (br s, 1H, H-3), 5.20 (t,  $J_{3B,4B} = J_{3B,2B} = 9.8$  Hz, 1H, H-3<sub>B</sub>), 5.05 (t,  $J_{4B,3B} = J_{4B,5B} = 9.8$  Hz, 1H, H-4<sub>B</sub>), 4.74 (d,  $J_{1B,2B} = 8.6$  Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.34-4.20 (m, 2H, 2H-6), 4.17-4.04 (m, 3H, 2H-6 and H-2), 3.90 (dt,  $J_{2B,3B} = 9.8$  Hz,  $J_{2B,NHB} = J_{2B,1B} = 8.6$  Hz, 1H, H-2, 1H, H-2<sub>B</sub>), 3.76 (ddd,  $J_{5B,4B} = 9.8$  Hz,  $J_{5B,6B} = 4.1$  Hz,  $J_{5B,6B} = 2.8$  Hz, 1H, H-5<sub>B</sub>), 3.60-3.52 (m, 1H, H-4<sub>A</sub>), 3.50-3.42 (m, 1H, H-5<sub>A</sub>), 2.12 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 6H, 2OCOCH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.92 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

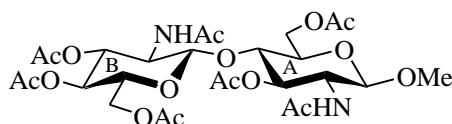
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  ppm:** 171.2 (CO), 170.8 (CO), 170.4 (CO), 169.4 (CO), 169.3 (CO), 166.8 (CO), 102.5 (C-1<sub>B</sub>), 99.2 (C-1<sub>A</sub>), 77.4 (C-4<sub>A</sub>), 72.9 (C-3<sub>B</sub>), 72.1 (C-5<sub>B</sub>), 70.6 (C-3<sub>A</sub>), 68.6 (C-4<sub>B</sub>), 67.9 (C-5<sub>A</sub>), 65.1 (C-2<sub>A</sub>), 63.2, 62.2 (2C, 2 C-6), 54.7 (C-2<sub>B</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>CO), 21.0 (CH<sub>3</sub>CO), 20.9 (CH<sub>3</sub>CO), 20.8 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO), 14.0 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>15</sub> [ $M+H$ ]<sup>+</sup>: 617.2188; found: 617.2195.

**Mp:** 173-174 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (60/40 Toluene/acetone)

### Methyl (2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranoside (**196**)<sup>237</sup>



To a solution of **195** (369 mg, 0.598 mmol) in anhydrous MeOH (13 mL, 526 eq.) was added TMSOTf (24  $\mu$ L, 0.120 mmol, 0.2 eq.). The reaction mixture was stirred for 1h 10 at room temperature. During the reaction, **196** precipitated out of solution as a white solid. The mixture was quenched with Et<sub>3</sub>N (20  $\mu$ L) and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 97/3) to afford **196** (227 mg, 58%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 360 MHz)  $\delta$  ppm:** 7.11 (d,  $J_{NHB,2B} = 9.5$  Hz, 1H, NH<sub>B</sub>), 6.88 (d,  $J_{NHA,2} = 9.5$  Hz, 1H, NH<sub>A</sub>), 5.10 (t,  $J_{3B,4B} = J_{3B,2B} = 9.5$  Hz, 1H, H-3<sub>B</sub>), 5.03-4.91 (m, 2H, H-3<sub>A</sub> and H-4<sub>B</sub>), 4.48 (d,  $J_{1B,2B} = 8.5$  Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.38-4.27 (m, 2H, 2H-6), 4.30 (d,  $J_{1A,2A} = 8.4$  Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.10 (dd,  $J_{6,6} = 11.8$  Hz,  $J_{6,5} = 5.7$  Hz, 1H, H-6), 3.97 (dd,  $J_{6,6} = 12.3$  Hz,  $J_{6,5} = 1.9$  Hz, 1H, H-6), 3.90 (dt,  $J_{2A,3A} = J_{2A,NHA} = 9.5$  Hz,  $J_{2A,1A} = 8.4$  Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.81 (dt,  $J_{2B,3B} = J_{2B,NHB} =$

<sup>237</sup> B. Yu, Q. Ouyang, C. Li, Y. Hui, *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 297-302.

## Experimental section

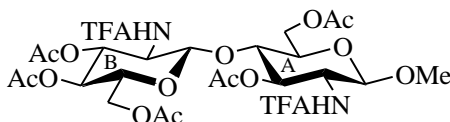
9.5 Hz,  $J_{2B,1B} = 8.5$  Hz, 1H, H-2<sub>B</sub>), 3.65 (t,  $J_{4A,3A} = J_{4A,5A} = 9.5$  Hz, 1H, H-4<sub>A</sub>), 3.62-3.52 (m, 2H, H-5<sub>A</sub> and H-5<sub>B</sub>), 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.95 (s, 6H, 2OCOCH<sub>3</sub>), 1.88 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.85 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz)  $\delta$ ppm: 171.5 (CO), 171.2 (CO), 171.1 (CO), 170.9 (CO), 170.8 (CO), 169.6 (CO), 101.7 (C-1<sub>A</sub>), 101.1 (C-1<sub>B</sub>), 76.1 (C-5<sub>B</sub>), 72.9 (C-3<sub>A</sub>), 72.7 (C-5<sub>A</sub>), 72.5 (C-3<sub>B</sub>), 71.6 (C-4<sub>A</sub>), 68.2 (C-4<sub>B</sub>), 62.7, 61.8 (2C, 2C-6), 56.6 (CH<sub>3</sub>), 54.3 (C-2<sub>B</sub>), 53.3 (C-2<sub>A</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>CO), 22.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.8 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO), 20.5 (CH<sub>3</sub>CO).

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>16</sub>[M+Na]<sup>+</sup>: 671.2270; found: 671.2260.

R<sub>f</sub> = 0.17 (50/50 Toluene/acetone)

### Methyl (3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-trifluoroacetamido- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-acetyl-2-deoxy-2-trifluoroacetamido- $\beta$ -D-glucopyranoside (197)



Obtained from **195** (1.81 g, 2.94 mmol) as a yellow solid (2.33 g, 95%) according to procedure 3.

<sup>1</sup>H NMR (Acetone-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ ppm: 8.67 (d,  $J_{NHB,2B} = 9.3$  Hz, 1H, NH<sub>B</sub>), 8.53 (d,  $J_{NHA,2A} = 9.3$  Hz, 1H, NH<sub>A</sub>), 5.33 (t,  $J_{3B,4B} = J_{3B,2B} = 9.8$  Hz, 1H, H-3<sub>B</sub>), 5.22 (dd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-3<sub>A</sub>), 5.07 (t,  $J_{4B,5B} = J_{4B,3B} = 9.8$  Hz, 1H, H-4<sub>B</sub>), 5.04 (d,  $J_{1B,2B} = 8.3$  Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.73 (d,  $J_{1A,2A} = 8.3$  Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.49 (dd,  $J_{6A,6A} = 12.2$  Hz,  $J_{6A,5A} = 1.7$  Hz, 1H, H-6<sub>A</sub>), 4.44 (dd,  $J_{6B,6B} = 12.7$  Hz,  $J_{6B,5B} = 4.2$  Hz, 1H, H-6<sub>B</sub>), 4.18 (dd,  $J_{6A,6A} = 12.2$  Hz,  $J_{6A,5A} = 5.3$  Hz, 1H, H-6<sub>A</sub>), 4.06 (dd,  $J_{6B,6B} = 12.7$  Hz,  $J_{6B,5B} = 2.3$  Hz, 1H, H-6<sub>B</sub>), 4.04-3.88 (m, 4H, H-2<sub>A</sub>, H-2<sub>B</sub>, H-5<sub>B</sub> and H-4<sub>A</sub>), 3.71 (ddd,  $J_{5A,4A} = 9.7$  Hz,  $J_{5A,6A} = 5.3$  Hz,  $J_{5A,6A} = 1.7$  Hz, 1H, H-5<sub>A</sub>), 3.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (Acetone-d<sub>6</sub>, 100 MHz)  $\delta$ ppm: 170.7 (CO), 170.6 (CO), 170.5 (CO), 169.9 (CO), 100.6 (C-1<sub>A</sub>), 100.6 (C-1<sub>B</sub>), 76.3 (C-5<sub>B</sub> or C-4<sub>A</sub>), 73.6 (C-5<sub>A</sub>), 73.3 (C-3<sub>A</sub>), 72.7 (C-3<sub>B</sub>), 72.5 (C-5<sub>B</sub> or C-4<sub>A</sub>), 69.1 (C-4<sub>B</sub>), 62.8 (C-6<sub>A</sub>), 62.4 (C-6<sub>B</sub>), 56.9 (CH<sub>3</sub>), 55.8 (C-2<sub>B</sub>), 55.4 (C-2<sub>A</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO), 20.5 (CH<sub>3</sub>CO), 20.3 (CH<sub>3</sub>CO).

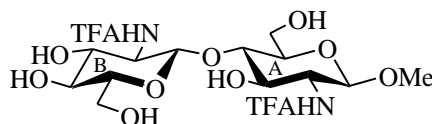
HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>16</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 779.1705; found: 779.1726.

Mp: 242-243 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -56.0 (c 0.713, MeOH+CHCl<sub>3</sub> 4/96).

R<sub>f</sub> = 0.24 (50/50 Cyclohexane/EtOAc)

**Methyl (2-deoxy-2-trifluoroacetamido- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoxy-2-trifluoroacetamido- $\beta$ -D-glucopyranoside (198)**<sup>238</sup>



Obtained from **197** (2.33 g, 3.08 mmol) as a white solid (1.67 g, 99%) according to procedure 4.

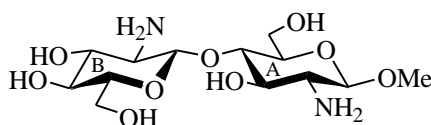
**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz)  $\delta$ ppm:** 4.49 (d,  $J_{1A,2A}$  = 8.3 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.26 (d,  $J_{1B,2B}$  = 7.9 Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 3.79 (dd,  $J_{6,6}$  = 11.7 Hz,  $J_{6,5}$  = 1.9 Hz, 1H, H-6), 3.74-3.12 (m, 14H, 2H-2, 2H-3, 2H-4, 2H-5 and 3H-6 and CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz)  $\delta$ ppm:** 103.0 (C-1<sub>A</sub>), 102.2 (C-1<sub>B</sub>), 80.7, 78.4, 76.5, 75.2, 73.8, 72.1 (6C, C-3<sub>B</sub>, C-3<sub>A</sub>, C-4<sub>A</sub>, C-4<sub>B</sub>, C-5<sub>A</sub> and C-5<sub>B</sub>), 62.6, 61.5 (2C, 2C-6), 57.9 (C-2<sub>B</sub>), 57.3, 57.1 (2C, C-2<sub>A</sub> and CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>11</sub> [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>: 569.1176; found: 569.1154.

**R<sub>f</sub>** = 0.68 (90/10 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + 5%NH<sub>3</sub>)

**Methyl (2-amino-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranoside (199)**



Obtained from **198** (1.665 g, 3.05 mmol) as a white solid (805 mg, 75%) according to procedure 5.

**<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz)  $\delta$ ppm:** 4.34 (d,  $J_{1B,2B}$  = 7.9 Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.13 (d,  $J_{1A,2A}$  = 7.9 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 3.96-3.71 (m, 3H, 3H-6), 3.63 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, H-6), 3.56 (t,  $J_{4A,3A}$  =  $J_{4A,5A}$  = 9.3 Hz, 1H, H-4<sub>A</sub>), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.44-3.34 (m, 2H, H-3<sub>A</sub> and H-5<sub>A</sub>), 3.29-3.18 (m, 3H, H-3<sub>B</sub>, H-4<sub>B</sub> and H-5<sub>B</sub>), 2.66 (t,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, H-2<sub>A</sub> and H-2<sub>B</sub>).

<sup>238</sup> P. Gatellier, J. P. Grivet, F. Delmotte, *Biochim. Biophys. Acta, Protein Struct. Mol. Enzymol.* **1987**, 916, 428-436.

## Experimental section

**$^{13}\text{C}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz)  $\delta$ ppm:** 105.4 (C-1<sub>A</sub>), 104.8 (C-1<sub>B</sub>), 81.0 (C-4<sub>A</sub>), 78.4 (C-5<sub>B</sub>), 77.7 (C-3<sub>B</sub>), 76.8 (C-5<sub>A</sub>), 75.9 (C-3<sub>A</sub>), 71.7 (C-4<sub>B</sub>), 62.6, 62.1 (2C, 2C-6), 58.6, 58.2 (2C, 2C-2), 57.5 (CH<sub>3</sub>).

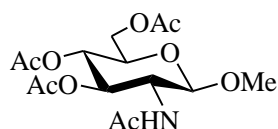
**HRMS (ESI):** calcd for C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>9</sub> [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 377.1531; found: 377.1519.

**Mp:** 170-171 °C

**$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ :** -23.6 (*c* 1.09, MeOH).

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (60/40 MeOH/CHCl<sub>3</sub>)

### Methyl 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranoside (**200**)<sup>239</sup>



To an ice-cold solution of **90** (590 mg, 1.79 mmol) in anhydrous MeOH (38 mL, 526 eq.) was added TMSOTf (112  $\mu\text{L}$ , 0.619 mmol, 0.35 eq). The reaction mixture was stirred for 1 h30 at room temperature and the mixture was quenched with Et<sub>3</sub>N (104  $\mu\text{L}$ ). The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 99/1) to afford **200** (317 mg, 49%) as a white solid.

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ ppm:** 5.83 (d,  $J_{\text{NH},2}$  = 8.5 Hz, 1H, NH), 5.26 (t,  $J_{3,2}$  =  $J_{3,4}$  = 9.9 Hz, 1H, H-3), 5.05 (t,  $J_{4,3}$  =  $J_{4,5}$  = 9.9 Hz, 1H, H-4), 4.57 (d,  $J_{1,2}$  = 8.5 Hz, 1H, H-1), 4.26 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 12.4 Hz,  $J_{6a,5}$  = 4.9 Hz, 1H, H-6a), 4.12 (dd,  $J_{6b,6a}$  = 12.4 Hz,  $J_{6b,5}$  = 2.7 Hz, 1H, H-6b), 3.86 (dt,  $J_{2,3}$  = 9.9 Hz,  $J_{2,\text{NH}}$  =  $J_{2,1}$  = 8.5 Hz, 1H, H-2), 3.70 (ddd,  $J_{5,4}$  = 9.9 Hz,  $J_{5,6a}$  = 4.9 Hz,  $J_{5,6b}$  = 2.7 Hz, 1H, H-5), 2.06 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.93 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

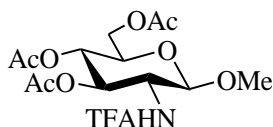
**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ ppm:** 170.9 (CO), 170.8 (CO), 170.4 (CO), 169.4 (CO), 101.6 (C-1), 72.5 (C-3), 71.8 (C-5), 68.7 (C-4), 62.2 (C-6), 56.8 (CH<sub>3</sub>), 54.6 (C-2), 23.4 (CH<sub>3</sub>CO), 20.8 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NNaO<sub>9</sub> [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 384.1265; found: 384.1282.

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (99/10 CHCl<sub>3</sub>/MeOH)

<sup>239</sup> K. Glegoła, E. Framery, C. Goux-Henry, K. Michał Pietrusiewicz, D. Sinou, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7133-7141.

**Methyl 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-trifluoroacetamido-β-D-glucopyranoside (201)**<sup>240</sup>



Obtained from **200** (200 mg, 0.533 mmol) as a yellow solid (232 mg, 100%) according to procedure 3.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm:** 6.88 (d,  $J_{NH,2}$  = 8.6 Hz, 1H, NH), 5.30 (dd,  $J_{3,2}$  = 10.4 Hz,  $J_{3,4}$  = 9.4 Hz, 1H, H-3), 5.01 (t,  $J_{4,3}$  =  $J_{4,5}$  = 9.4 Hz, 1H, H-4), 4.57 (d,  $J_{1,2}$  = 8.6 Hz, 1H, H-1), 4.29 (dd,  $J_{6a,6b}$  = 12.4 Hz,  $J_{6a,5}$  = 4.9 Hz, 1H, H-6a), 4.16 (dd,  $J_{6b,6a}$  = 12.4 Hz,  $J_{6b,5}$  = 2.4 Hz, 1H, H-6b), 4.00 (dt,  $J_{2,3}$  = 10.4 Hz,  $J_{2,NH}$  =  $J_{2,1}$  = 8.6 Hz, 1H, H-2), 3.75 (ddd,  $J_{5,4}$  = 9.4 Hz,  $J_{5,6a}$  = 4.9 Hz,  $J_{5,6b}$  = 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>).

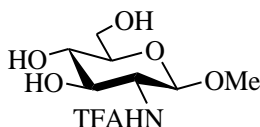
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ ppm:** 171.2 (CO), 170.9 (CO), 169.4 (CO), 101.1 (C-1), 72.0 (C-5), 71.8 (C-3), 68.5 (C-4), 62.0 (C-6), 57.1 (CH<sub>3</sub>), 54.8 (C-2), 20.8 (CH<sub>3</sub>CO), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 20.5 (CH<sub>3</sub>CO).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub> [ $MH^+$ -MeOH]<sup>+</sup>: 384.0901; found: 384.0887.

**[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>:** -54.5 (*c* 0.347, CHCl<sub>3</sub>).

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (70/30 Toluene/acetone)

**Methyl 2-deoxy-2-trifluoroacetamido-β-D-glucopyranoside (202)**<sup>241</sup>



Obtained from **201** (208mg, 0.500 mmol) as white solid (77 mg, 53%) according to procedure 4.

<sup>240</sup> H. Lin, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13998-14003.

<sup>241</sup> F. P. Boulineau, A. Wei, *Carbohydr. Res.* **2001**, 334, 271-279.

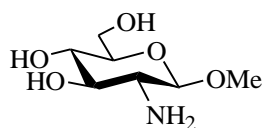
## Experimental section

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$ ppm:** 4.41 (d,  $J_{1,2} = 8.3$  Hz, 1H, H-1), 3.91 (dd,  $J_{6a,6b} = 12.0$  Hz,  $J_{6a,5} = 2.2$  Hz, 1H, H-6a), 3.78-3.65 (m, 2H, H-6b and H-2), 3.60-3.50 (m, 1H, H-3 or H-4 or H-5), 3.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.39-3.28 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz)  $\delta$ ppm:** 103.1 (C-1), 78.2, 75.4, 72.3 (3C, C-4, C5 and C-3), 62.8 (C-6), 57.8 ( $\text{CH}_3$ ), 57.3 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}_6 [M+\text{Na}]^+$ : 312.0665; found: 312.0658.

### Methyl 2-amino-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranoside (203)<sup>242</sup>



Obtained from **202** (62 mg, 0.214 mmol) as a white solid (30 mg, 72 %) according to procedure 5.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz)  $\delta$ ppm:** 4.45 (d,  $J_{1,2} = 8.5$  Hz, 1H, H-1), 3.91 (dd,  $J_{6a,6b} = 12.3$  Hz,  $J_{6a,5} = 2.0$  Hz, 1H, H-6a), 3.72 (dd,  $J_{6b,6a} = 12.3$  Hz,  $J_{6b,5} = 5.6$  Hz, 1H, H-6b), 3.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55 (dd,  $J_{3,2} = 10.0$  Hz,  $J_{3,4} = 9.0$  Hz, 1H, H-3), 3.52-3.43 (m, 1H, H-5), 3.38 (t,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.0$  Hz, 1H, H-4), 2.78 (dd,  $J_{2,3} = 10.0$  Hz,  $J_{2,1} = 8.5$  Hz, 1H, H-2);

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz)  $\delta$ ppm:** 102.0 (C-1), 71.0 (C-5), 73.8 (C-3), 69.8 (C-4), 60.6 (C-6), 57.4 ( $\text{CH}_3$ ), 56.1 (C-2).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NNaO}_5 [M+\text{Na}]^+$ : 216.0848; found: 216.0840.

**Mp:** 197-198 °C

**$[\alpha]_D^{24}$ :** -23.4 (c 0.933, MeOH).

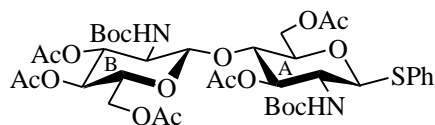
**$R_f$**  = 0.31 (70/30 MeOH/ $\text{CHCl}_3$ )

### Phenyl (3,4,6-tri-O-acetyl-2-N-tert-butyloxycarbonyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-O-acetyl-2-N-tert-butyloxycarbonyl-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside (205)

<sup>242</sup> X. Hu, W. Zhang, I. Carmichael, A. S. Serianni, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4641-4652.



## Experimental section



In a sealed tube were successively added **182** (400 mg, 0.55 mmol),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.68 g, 7.71 mmol, 14 eq) and pyridine (4 mL). The reaction mixture was stirred for 5h15 at 70 °C and the solvent was evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc: 7/3) to afford **204** (381 mg, 75%) as a white solid. To a solution of **204** (381 mg, 0.411 mmol) in dimethylformamide (2.9 mL) was added hydrazine acetate (83 mg, 0.904 mmol, 2.2 eq). The reaction mixture was stirred for 4h at room temperature and then diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was washed with water and the aqueous phase was extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel ( $\text{CHCl}_3$ /acetone: from 95/5 to 90/10) to afford **205** (283 mg, 82%) as a white solid.

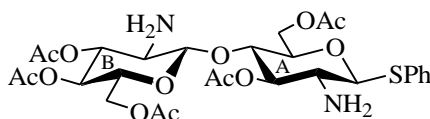
**$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 360 MHz)  $\delta$ ppm:** 7.40-7.23 (m, 5H, Ar-H), 7.04 (d,  $J_{\text{NHB},2\text{B}} = 9.5$  Hz, 1H,  $\text{NH}_\text{B}$ ), 6.97 (d,  $J_{\text{NHA},2\text{A}} = 9.5$  Hz, 1H,  $\text{NH}_\text{A}$ ), 5.08 (t,  $J_{3\text{B},2\text{B}} = J_{3\text{B},4\text{B}} = 10.0$  Hz, 1H, H-3<sub>B</sub>), 4.98 (t,  $J_{3\text{A},2\text{A}} = J_{3\text{A},4\text{A}} = 9.4$  Hz, 1H, H-3<sub>A</sub>), 4.91 (d,  $J_{1\text{A},2\text{A}} = 10.5$  Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.80 (t,  $J_{4\text{B},3\text{B}} = J_{4\text{B},5\text{B}} = 10.0$  Hz, 1H, H-4<sub>B</sub>), 4.59 (d,  $J_{1\text{B},2\text{B}} = 8.7$  Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.36-4.28 (m, 1H, H-6), 4.26 (dd,  $J_{6,6} = 12.4$  Hz,  $J_{6,5} = 3.8$  Hz, 1H, H-6), 4.17 (dd,  $J_{6,6} = 12.3$  Hz,  $J_{6,5} = 6.7$  Hz, 1H, H-6), 3.92-3.85 (m, 1H, H-6), 3.78-3.66 (m, 2H, H-4<sub>A</sub> and H-5<sub>B</sub>), 3.64-3.55 (m, 1H, H-5<sub>A</sub>), 3.49-3.41 (m, 1H, H-2<sub>A</sub>), 3.27-3.19 (m, 1H, H-2<sub>B</sub>), 2.00 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.95 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.94 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.90 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.37 (s, 9H, Boc), 1.33 (s, 9H, Boc).

**$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 90 MHz)  $\delta$ ppm:** 170.0 (CO), 169.7 (CO), 169.4 (CO), 169.2 (CO), 155.0 (CO, Boc), 154.9 (CO, Boc), 133.3, 130.2, 129.4, 127.0 (Ar-C), 100.6 (C-1<sub>B</sub>), 84.6 (C-1<sub>A</sub>), 78.2 (C<sub>q</sub>, Boc), 78.1 (C<sub>q</sub>, Boc), 76.0 (C-4<sub>A</sub>), 75.8 (C-5<sub>A</sub>), 74.7 (C-3<sub>A</sub>), 72.7 (C-3<sub>B</sub>), 71.0 (C-5<sub>B</sub>), 68.1 (C-4<sub>B</sub>), 62.4, 61.6 (2C, 2C-6), 55.3 (C-2<sub>B</sub>), 53.8 (C-2<sub>A</sub>), 28.1 (*t*Bu), 27.9 (*t*Bu), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

**HRMS (ESI):** calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{NaO}_{17}\text{S}[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 865.3035; found: 865.3040.

**$R_f$**  = 0.45 (90/10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetone)

### Phenyl (3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-amino-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1→4)-3,6-di-*O*-acetyl-2-amino-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranoside (**206**)



To solution of **205** (210 mg, 0.249 mmol) in distilled  $\text{CHCl}_3$  (4.2 mL) was added  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (2.2 mL, 28.6 mmol, 115 eq). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The acidic

## Experimental section

mixture was neutralized with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  and then diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was washed with water and the aqueous phase was extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  to 90/10  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ ) to afford **206** (123 mg, 77%) as a white solid.

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ ppm:** 7.56-7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.34-7.18 (m, 3H, Ar-H), 5.00-4.80 (m, 3H, 2H-3 and H-4), 4.63 (d,  $J_{6,6} = 12.1$  Hz, 1H, H-6), 4.41 (d,  $J_{1A,2A} = 9.8$  Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.31 (dd,  $J_{6,6} = 12.1$  Hz,  $J_{6,5} = 4.5$  Hz, 1H, H-6), 4.19 (dd,  $J_{6,6} = 12.1$  Hz,  $J_{6,5} = 5.3$  Hz, 1H, H-6), 4.15 (d,  $J_{1B,2B} = 7.9$  Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 3.95 (dd,  $J_{6,6} = 12.1$  Hz,  $J_{6,5} = 1.9$  Hz, 1H, H-6), 3.70-3.51 (m, 3H, 2H-5 and H-4), 2.90-2.65 (m, 2H, 2H-2), 2.04 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.98 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.94 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ ppm:** 170.7 (CO), 170.6 (CO), 170.4 (CO), 169.7 (CO), 132.9, 131.8, 128.9, 128.1 (Ar-C), 103.6 (C-1<sub>B</sub>), 89.3 (C-1<sub>A</sub>), 77.2 (C-4), 75.9 (C-3<sub>A</sub>), 75.6 (C-5), 75.0 (C-3<sub>B</sub>), 71.8 (C-5), 68.5 (C-4), 62.7, 62.0 (2C, 2C-6), 56.0 (C-2<sub>B</sub>), 54.9 (C-2<sub>A</sub>), 20.9 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

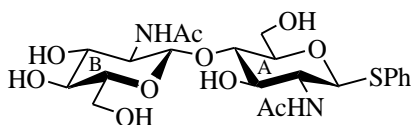
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{HO}_{13}\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ : 643.2167; found: 643.2172.

**Mp:** 77-78 °C

**$[\alpha]_D^{24}$ :** -13.7 ( $c$  0.633,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$R_f$**  = 0.23 (100%  $\text{CH}_3\text{CN}$ )

### Phenyl (2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside (207)



Obtained from **182** (1.00, 1.38 mmol) as a white solid (708 mg, 99%) according to procedure 4 (reaction time was 3 h).

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 360 MHz)  $\delta$ ppm:** 7.92 (d,  $J_{\text{NHA},2A} = 9.1$  Hz, 1H, NH<sub>A</sub>), 7.73 (d,  $J_{\text{NHB},2B} = 9.5$  Hz, 1H, NH<sub>B</sub>), 7.45-7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.35-7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.16 (m, 1H, Ar-H), 5.07 (d,  $J = 5.4$  Hz, OH), 4.97 (d,  $J = 5.5$  Hz, OH), 4.86-4.75 (m, 2H, H-1<sub>A</sub> and OH), 4.72-4.61 (m, 2H, 2 OH), 4.35 (d,  $J_{1B,2B} = 8.7$  Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 3.80-3.59 (m, 3H, H-2<sub>A</sub> and 2H-6), 3.58-2.97 (m, 9H, H-2<sub>B</sub>, 2H-3, 2H-4, 2H-5 and 2H-6), 1.82 (s, 6H, 2 $\text{OCOCH}_3$ ).

## Experimental section

**$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 90 MHz)  $\delta$  ppm:** 169.1 (CO), 168.9 (CO), 135.4, 128.9, 128.7, 126.2 (Ar-C), 102.0 (C-1<sub>B</sub>), 85.9 (C-1<sub>A</sub>), 80.9, 78.9, 77.0, 74.0, 73.7, 70.6 (6C, C-3<sub>B</sub>, C-3<sub>A</sub>, C-4<sub>A</sub>, C-4<sub>B</sub>, C-5<sub>A</sub> and C-5<sub>B</sub>), 61.0, 60.0 (2C, 2C-6), 55.4 (C-2<sub>B</sub>), 53.5 (C-2<sub>A</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>CO).

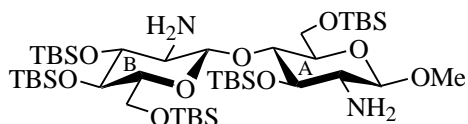
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>10</sub>S[M+Na]<sup>+</sup>: 539.1670; found: 539.1659.

**Mp:** 268-269 °C

**$[\alpha]_D^{24}$ :** -7.80 ( $c$  0.8, DMSO).

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (90/10 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+ 1% NH<sub>3</sub>)

**Methyl (2-amino-3,4,6-tri-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranoside (210)**



To a solution of **199** (50 mg, 0.141 mmol) in pyridine (0.7 mL) was added TBSOTf (490  $\mu$ L, 2.12 mmol, 15 eq) and a catalytic amount of DMAP. The reaction was stirred for 24 h at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 7/3 to 5/5) to afford **210** (88 mg, 68%) as a colorless viscous liquid.

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  ppm:** 4.48 (d,  $J_{1B,2B}$  = 7.2 Hz, 1H, H-1<sub>B</sub>), 4.08 (d,  $J_{1A,2A}$  = 8.3 Hz, 1H, H-1<sub>A</sub>), 4.00 (dd,  $J_{6,6}$  = 11.4 Hz,  $J_{6,5}$  = 1.4 Hz, 1H, H-6), 3.89 (dd,  $J_{6,6}$  = 11.4 Hz,  $J_{6,5}$  = 4.6 Hz, 1H, H-6), 3.86-3.80 (m, 1H, H-4<sub>A</sub> or H-4<sub>B</sub>), 3.80-3.74 (m, 1H, H-6), 3.74-3.64 (m, 3H, H-3<sub>B</sub>, H-6, H-4<sub>A</sub> or H-4<sub>B</sub>), 3.60-3.53 (m, 1H, H-5<sub>A</sub> or H-5<sub>B</sub>), 3.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.47-3.40 (m, 1H, H-3<sub>A</sub>), 3.31-3.22 (m, 1H, H-5<sub>A</sub> or H-5<sub>B</sub>), 2.81-2.74 (m, 1H, H-2<sub>B</sub>), 2.69 (t,  $J_{2,3}$  =  $J_{2,1}$  = 8.2 Hz, 1H, H-2<sub>A</sub>), 0.93-0.84 (m, 45H, 5 *t*-Bu), 0.14 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 9H, 3SiCH<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  ppm:** 104.4 (C-1<sub>A</sub>), 102.9 (C-1<sub>B</sub>), 80.9 (C-5<sub>A</sub> or C-5<sub>B</sub>), 79.3 (C-3<sub>B</sub>), 77.0 (C-5<sub>A</sub> or C-5<sub>B</sub>), 76.4 (C-3<sub>A</sub>), 74.7 (C-4<sub>A</sub> or C-4<sub>B</sub>), 71.5 (C-4<sub>A</sub> or C-4<sub>B</sub>), 64.0, 62.4 (2C, C-6<sub>A</sub> and C-6<sub>B</sub>), 59.1 (C-2<sub>B</sub>), 58.4 (C-2<sub>A</sub>), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (*t*-Bu), 26.1 (*t*-Bu), 18.4 (C<sub>q</sub>), 18.3 (C<sub>q</sub>), 18.1 (C<sub>q</sub>), -2.33 (SiCH<sub>3</sub>), -3.64 (SiCH<sub>3</sub>), -3.85 (SiCH<sub>3</sub>), -3.94 (SiCH<sub>3</sub>), -4.29 (SiCH<sub>3</sub>), -4.76 (SiCH<sub>3</sub>), -4.91 (SiCH<sub>3</sub>), -5.16 (SiCH<sub>3</sub>), -5.21 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>43</sub>H<sub>96</sub>N<sub>2</sub>HO<sub>9</sub>Si<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>: 925.6035; found: 925.6018.

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (90/10 Cyclohexane/EtOAc)

- **Procedure 6: General procedure for aldolisation in water**

To a solution of organocatalyst **183-190-194-199-203** (0.04 mmol, 20 mol %) in water (0.04M) were added 4-nitrobenzaldehyde (0.2 mmol), ketone (14 eq) and 4-nitrobenzoic acid (0.04 mmol). The resulting reaction mixture was stirred for an appropriate time (as mentioned in Tables 30, 32, 33 and 34) at room temperature. The reaction was monitored by TLC. After completion of the reaction, the reaction was neutralized with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was submitted to <sup>1</sup>H NMR spectroscopy to get a diastereoisomeric ratio (syn/anti-products) and the yield with an internal standard (4-methoxybenzaldehyde). The HPLC analysis of the aldol products was performed with a chiral stationary phase with hexane-isopropanol (or ethanol) as the eluting solvent.

- **Procedure 7: General procedure for aldolisation with 206**

To a solution of organocatalyst **206** (0.04 mmol, 20 mol %) in solvent (0.03M, as mentioned in Table 29) were added 4-nitrobenzaldehyde (0.2 mmol), cyclohexanone (14 eq) and a co-catalyst (0.04 mmol, as mentioned in Table 29) and the resulting reaction mixture was stirred for 7 days at room temperature. The progress of the reaction was monitored by TLC. After completion of the reaction, the crude product was submitted to <sup>1</sup>H NMR spectroscopy to get a diastereomeric ratio (syn/anti products) and the yield with an internal standard (4-methoxybenzaldehyde). The HPLC analysis of the aldol products was performed on a chiral stationary phase with hexane-isopropanol as the eluting solvent.

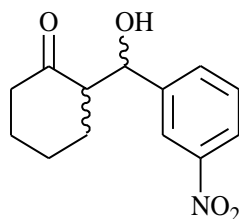
- **Procedure 8: General procedure for the synthesis of aldol product 160**

To a solution of organocatalyst **149-159-161-162-179** (0.04 mmol, 20 mol %) in cyclohexanone (14 eq) was added 4-nitrobenzaldehyde (0.2 mmol) and a co-catalyst (0.04 mmol, as mentioned in Tables 19, 20, 23, 24 and 26) and the resulting reaction mixture was stirred for appropriate time and temperature (as mentioned in Table 19, 20, 23, 24, 26). The reaction was monitored by TLC. The mixture was then diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was successively washed with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (to neutralize the co-catalyst), and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc: 85/15) to afford **160** as a white solid.

- **Procedure 9: General procedure for Henry reaction with 203**

To a solution of organocatalyst **203** (0.04 mmol, 20 mol %) in brine (0.09M) were added 4-nitrobenzaldehyde (0.2 mmol), nitrométhane (0.4 mmol, 2 eq) and a co-catalyst (0.04 mmol, as mentioned in Table 36). the resulting reaction mixture was stirred for 3 days at room temperature. Then the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was successively washed with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (to neutralize the co-catalyst) and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc: 90/10) to afford **223** (yield was mentioned Table 36) as a yellow solid.

**2-[1'-Hydroxy-1'-(3''-nitrophenyl)methyl]cyclohexan-1-one (160)**<sup>243</sup>



Obtained as a white solid according to procedure 8.

**R<sub>f</sub>** = 0.17 (85/15 Cyclohexane/EtOAc)

Characteristic signals for *syn/anti* diastereoisomers:

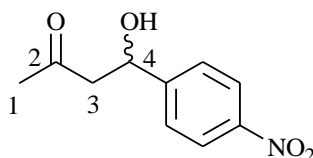
**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)**<sup>243</sup> **δ ppm:** 5.47 (br s, 1H, CH<sub>syn</sub>), 4.89 (dd, *J* = 4.6 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH<sub>anti</sub>).

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>4</sub>[*M*+Na]<sup>+</sup>: 272.0893; found: 272.0890.

Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK IB hexane/ethyl alcohol (98/2), 1 mL/min, λ = 254 nm.

t<sub>R</sub> = 31.77 and 34.75 min (*syn*), t<sub>R</sub> = 37.66 and 47.75 min (*anti*).

**4-Hydroxy-4-(4-nitro-phenyl)-butan-2-one (180)**<sup>244</sup>



Obtained from acetone (119 μL, 14 eq) and 4-nitrobenzaldehyde (17.4 mg, 0.115 mmol) as a white solid (92%) according to procedure 6.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)**<sup>244</sup> **δ ppm:** 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 5.26 (br s, 1H, H-4), 3.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, OH), 2.88-2.81 (m, 2H, H-3), 2.22 (s, 3H, 3 H-1).

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>4</sub>[*M*+Na]<sup>+</sup>: 232.0580; found: 232.0586.

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (70/30 Cyclohexane/EtOAc)

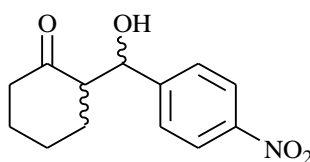
<sup>243</sup> J. Agarwal, R. K. Peddinti, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 6390-6406.

<sup>244</sup> B.-L. Zheng, Q.-Z. Liu, C.-S. Guo, X.-L. Wang, L. He, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2913-2915.

## Experimental section

Chiral HPLC analysis: CHIRALCEL OJ-H hexane/ethyl alcohol (90/10), 1 mL/min,  $\lambda$ = 270 nm.  
 $t_R$ = 29.43 and 32.40 min.

### 2-[1'-Hydroxy-1'-(4''-nitrophenyl)methyl] cyclohexan-1-one (211)<sup>243</sup>



Obtained from cyclohexanone (167  $\mu$ L, 14 eq) and 4-nitrobenzaldehyde (17.4 mg, 0.115 mmol) as a yellow solid (100%) according to procedure 6.

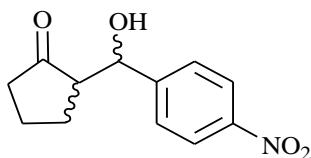
$R_f$  = 0.40 (70/30 Cyclohexane/EtOAc)

Characteristic signals for *syn/anti* diastereoisomers:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)<sup>243</sup>  $\delta$ ppm: 5.48 (br s, 1H,  $\text{CH}_{\text{syn}}$ ), 4.89 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{anti}}$ );  
HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 272.0893; found: 272.0890.

Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK IB hexane/isopropyl alcohol (98/2), 1 mL/min,  $\lambda$ = 254 nm.  
 $t_R$ = 35.27 and 37.80 min (*syn*),  $t_R$ = 43.79 and 54.62 min (*anti*).

### 2-[1'-Hydroxy-1'-(4''-nitrophenyl)methyl]cyclopent-1-one (212)<sup>243</sup>



Obtained from cyclopentanone (142  $\mu$ L, 14 eq) and 4-nitrobenzaldehyde (17.4 mg, 0.115 mmol) as a yellow solid (70%) according to procedure 6.

$R_f$  = 0.34 (70/30 Cyclohexane/EtOAc)

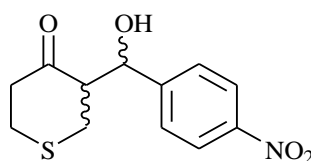
Characteristic signals for *syn/anti* diastereoisomers:

## Experimental section

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)<sup>243</sup>  $\delta$ ppm:** 5.42 (br s, 1H,  $\text{CH}_{\text{syn}}$ ), 4.84 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{anti}}$ );  
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_4[\text{MH}]^+$ : 234.0772; found: 234.0764.

**Chiral HPLC analysis:** CHIRALPAK IA hexane/ethyl alcohol (80/20), 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.  $t_{\text{R}} = 14.55$  and  $29.21$  min (*syn*),  $t_{\text{R}} = 20.33$  and  $39.25$  min (*anti*).

### **3-[1'-Hydroxy-1'-(4-nitrophenyl)methyl]tetrahydrothiopyran-4-one (213)**<sup>245</sup>



Obtained from tetrahydro-4H-thiopyran-4-one (187 mg, 14 eq) and 4-nitrobenzaldehyde (17.4 mg, 0.115 mmol) as a yellow solid (100%) according to procedure 6.

$R_f = 0.65$  (70/30 Cyclohexane/EtOAc)

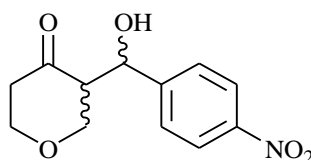
**Characteristic signals for *syn/anti* diastereoisomers:**

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)<sup>245</sup>  $\delta$ ppm:** 5.51 (br s, 1H,  $\text{CH}_{\text{syn}}$ ), 5.05 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{anti}}$ );  
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_4\text{S}[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 290.0457; found: 290.0447.

**Chiral HPLC analysis:** CHIRALPAK AD-H hexane/isopropyl alcohol (90/10), 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.

$t_{\text{R}} = 35.05$  and  $45.30$  min (*syn*),  $t_{\text{R}} = 67.25$  and  $81.47$  min (*anti*).<sup>245</sup>

### **3-[1'-Hydroxy-1'-(4-nitrophenyl)methyl]tetrahydropyran-4-one (214)**<sup>245</sup>



Obtained from 4-oxotetrahydropyran (149  $\mu\text{L}$ , 14 eq) and 4-nitrobenzaldehyde (17.4 mg, 0.115 mmol) as a white solid (100%) according to procedure 6.

<sup>245</sup> X.-W. Liu, T. N. Le, Y. Lu, Y. Xiao, J. Ma, X. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3997-4003.

## Experimental section

$R_f = 0.18$  (70/30 Cyclohexane/EtOAc)

Characteristic signals for *syn/anti* diastereoisomers:

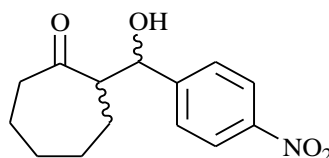
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)<sup>245</sup>  $\delta$  ppm: 5.49 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{syn}}$ ), 4.99 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{anti}}$ ).

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_5[M+\text{Na}]^+$ : 274.0686; found: 274.0683.

Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK AD-H hexane/isopropyl alcohol (90/10), 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.

$t_R = 35.25$  and  $41.35$  min (*syn*),  $t_R = 54.52$  and  $64.82$  min (*anti*).<sup>245</sup>

### 2-[1'-Hydroxy-1'-(4''-nitrophenyl)methyl]cycloheptan-1-one (215)<sup>246</sup>



Obtained from cycloheptanone (190  $\mu\text{L}$ , 14 eq) and 4-nitrobenzaldehyde (17.4 mg, 0.115 mmol) as a yellow solid (100%) according to procedure 6.

$R_f = 0.34$  (70/30 Cyclohexane/EtOAc)

Characteristic signals for *syn/anti* diastereoisomers:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)<sup>246</sup>  $\delta$  ppm: 5.29 (br s, 1H,  $\text{CH}_{\text{syn}}$ ), 4.91 (dd,  $J = 4.6$  Hz,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{anti}}$ ).

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4[M+\text{Na}]^+$ : 286.1050; found: 286.1043.

Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK IA hexane/isopropyl alcohol (80/20), 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.

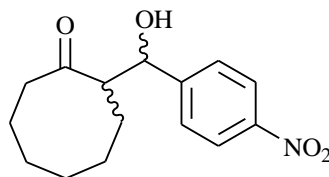
$t_R = 10.63$  and  $20.12$  min (*syn*),  $t_R = 22.25$  and  $35.97$  min (*anti*).

### 2-[1'-Hydroxy-1'-(4''-nitrophenyl)methyl]cyclooctan-1-one (216)<sup>247</sup>

<sup>246</sup> Y. Wu, Y. Zhang, M. Yu, G. Zhao, S. Wang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4417-4420.



## Experimental section



Obtained from cyclooctanone (212  $\mu$ L, 14 eq) and 4-nitrobenzaldehyde (17.4 mg, 0.115 mmol) as a yellow solid (100%) according to procedure 6.

$R_f$  = 0.76 (70/30 Cyclohexane/EtOAc)

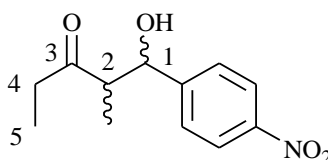
Characteristic signals for *syn/anti* diastereoisomers:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)<sup>247</sup>  $\delta$ ppm: 5.07 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{syn}}$ ), 4.93 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{anti}}$ ).

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4[M+\text{Na}]^+$ : 300.1206; found: 300.1221.

Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK IA hexane/isopropyl alcohol (98/2), 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm.  $t_R$  = 74.42 and 83.90 min (*syn*),  $t_R$  = 92.23 and 117.92 min (*anti*).

### 1-Hydroxy-2-methyl-1-(4'-nitrophenyl)-pentan-3-one (217)<sup>248</sup>



Obtained from pentanone (171  $\mu$ L, 14 eq) and 4-nitrobenzaldehyde (17.4 mg, 0.115 mmol) as a yellow solid (42%) according to procedure 6.

$R_f$  = 0.20 (80/30 Cyclohexane/EtOAc)

Characteristic signals for *syn/anti* diastereoisomers:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)<sup>248</sup>  $\delta$ ppm: 5.24 (br s, 1H,  $\text{CH}_{\text{syn}}$ ), 4.88 (dd,  $J$  = 7.7 Hz,  $J$  = 4.5 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{anti}}$ ).

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NaO}_4[M+\text{Na}]^+$ : 260.0893; found: 260.0885.

Chiral HPLC analysis: CHIRALCEL OJ-H hexane/isopropyl alcohol (90/10), 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm.

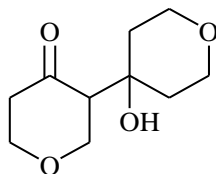
<sup>247</sup> T. Kanemitsu, A. Umehara, M. Miyazaki, K. Nagata, T. Itoh, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 993-997.

<sup>248</sup> S. Singh Chimni, S. Singh, D. Mahajan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2276-2284.

## Experimental section

$t_R$  = 27.00 and 29.02 min (*anti*),  $t_R$  = 23.97 and 31.93 min (*syn*)<sup>249</sup>.

### 4'-Hydroxy-octahydro-[3,4']bipyranyl-4-one (218)



To a solution of organocatalyst **183** (10 mg, 0.04 mmol, 20 mol %) in water (575  $\mu$ L, 0.04M) was added 4-nitrobenzaldehyde (17.4 mg, 0.2 mmol), 4-oxotetrahydropyran (149  $\mu$ L, 14 eq) and 4-nitrobenzoic acid (3.84 mg, 0.04 mmol, 20 mol %). The resulting reaction mixture was stirred for an appropriate time at room temperature and then diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was washed with water and the aqueous phase was extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Cyclohexane/EtOAc: from 95/5 to 80/20 then 60/40) to afford **214** (100%) as a white solid and **218** (42 mg, 26%) as a colorless liquid.

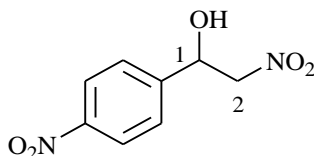
**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$ ppm:** 4.28 (ddd,  $J$  = 11.4 Hz,  $J$  = 5.8 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.24-4.14 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.95-3.65 (m, 6H, 3 $\text{CH}_2$ ), 3.43 (s, 1H, OH), 2.76-2.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  and CH), 2.46 (dt,  $J$  = 7.2 Hz,  $J$  = 3.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.90-1.49 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$ ppm:** 210.3 (CO), 69.2 ( $\text{CH}_2$ ), 69.1 ( $\text{C}_q$ ), 68.7 ( $\text{CH}_2$ ), 63.2 ( $\text{CH}_2$ ), 59.9 (CH), 44.1( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$  [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ : 223.0941; found: 223.0943.

**$R_f$**  = 0.39 (70/30 Cyclohexane/EtOAc)

### 1-(3-nitrophenyl)-2-nitroethanol (223)<sup>250</sup>



Obtained as a yellow solid according to procedure 9.

<sup>249</sup> C.-S. Da, L.-P. Che, Q.-P. Guo, F.-C. Wu, M. Xiao, Y.-N. Jia, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2541-2546.

## *Experimental section*

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)<sup>250</sup>  $\delta$  ppm:** 8.26 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.53 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 5.61 (dd,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 5.0 Hz, 1H, H-1), 4.65-4.51 (m, 2H, 2H-2), 3.22 (br s, 1H, OH).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd for C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>[ $M$ -H]<sup>-</sup>: 211.0355; found: 211.0356

**R<sub>f</sub>** = 0.21 (90/10 Cyclohexane/EtOAc)

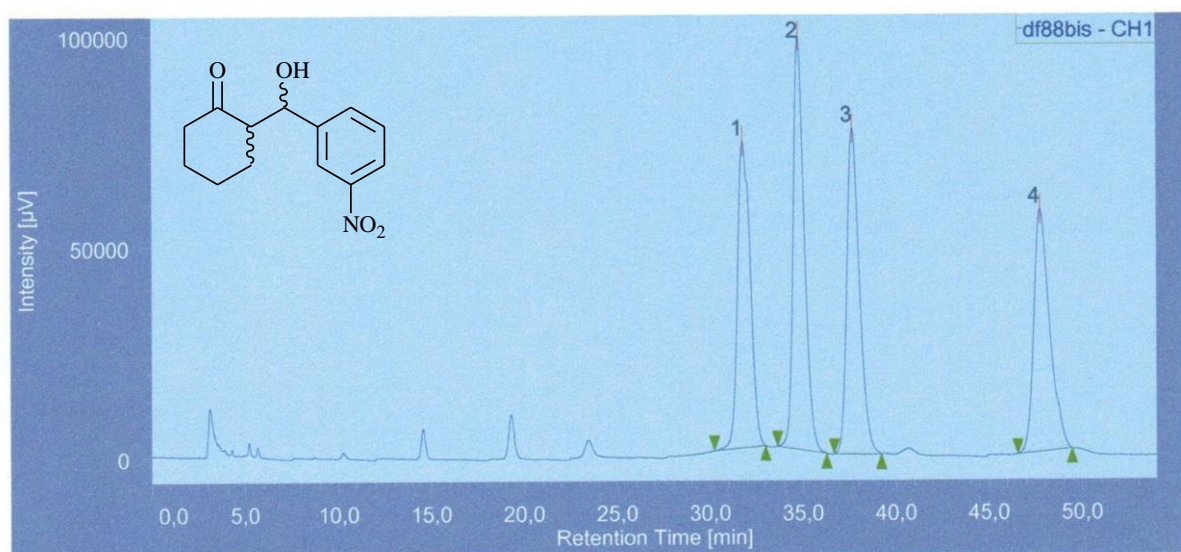
Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK IB hexane/isopropyl alcohol (85/15), 1 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm.

$t_R$  = 12.05 and 13.89 min.

---

<sup>250</sup> M. N. Elinson, A. I. Ilovawasky, V. M. Merkulova, F. Barba, B. Batanero, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5915-5919.

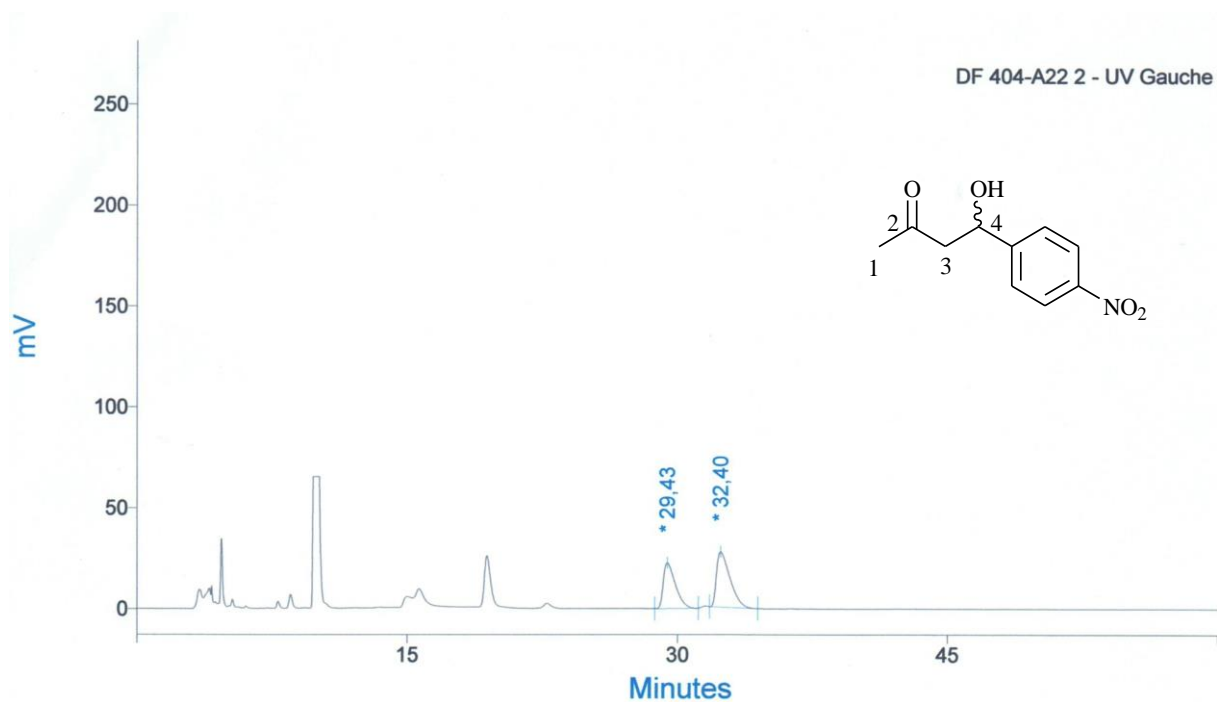
## **Appendice**



Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK IB hexane/ethyl alcohol (98/2), 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.

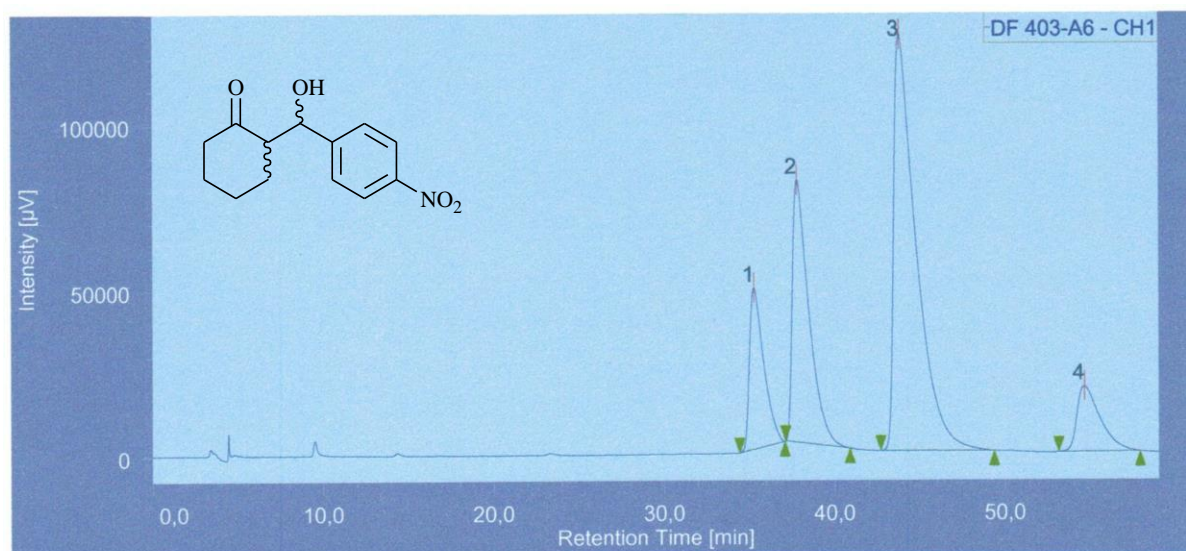
$t_R = 31.77$  and  $34.75$  min (*syn*), peaks 1 and 2

$t_R = 37.66$  and  $47.75$  min (*anti*), peaks 3 and 4.



Chiral HPLC analysis: CHIRALCEL OJ-H hexane/ethyl alcohol (90/10), 1 mL/min,  $\lambda = 270$  nm.

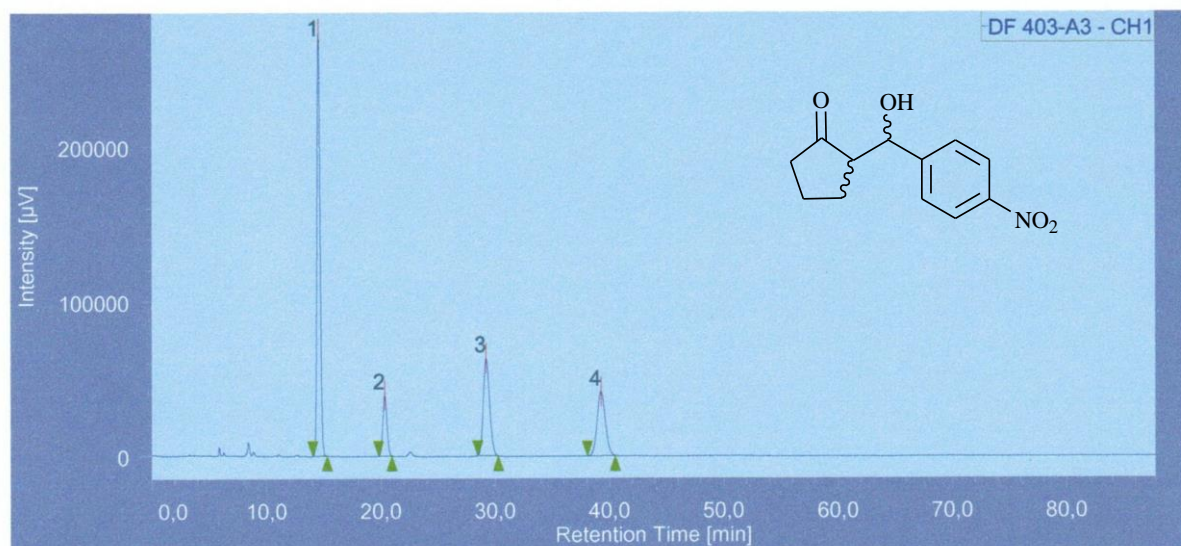
$t_R = 29.43$  and  $32.40$  min



Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK IB hexane/isopropyl alcohol (98/2), 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.

$t_R = 35.27$  and  $37.80$  min (*syn*), peaks 1 and 2.

$t_R = 43.79$  and  $54.62$  min (*anti*), peaks 3 and 4.

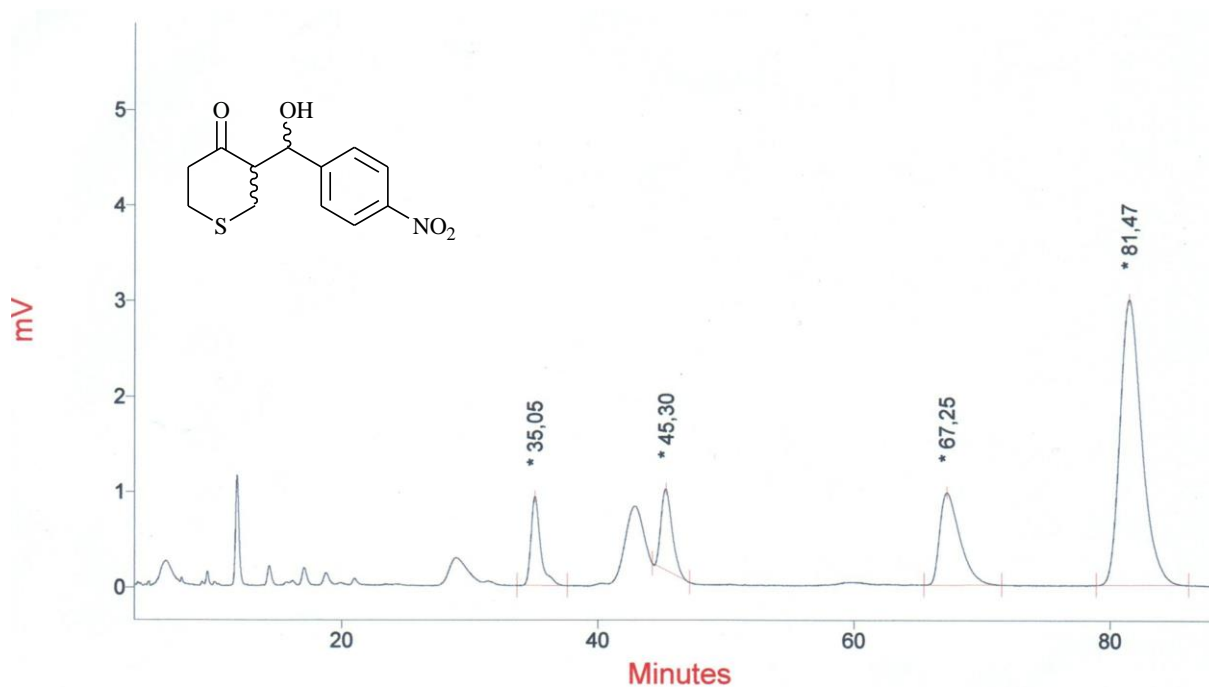


Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK IA hexane/ethyl alcohol (80/20), 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.

$t_R = 20.33$  and  $39.25$  min (*anti*), peaks 2 and 4.

$t_R = 14.55$  and  $29.21$  min (*syn*), peaks 1 and 3.

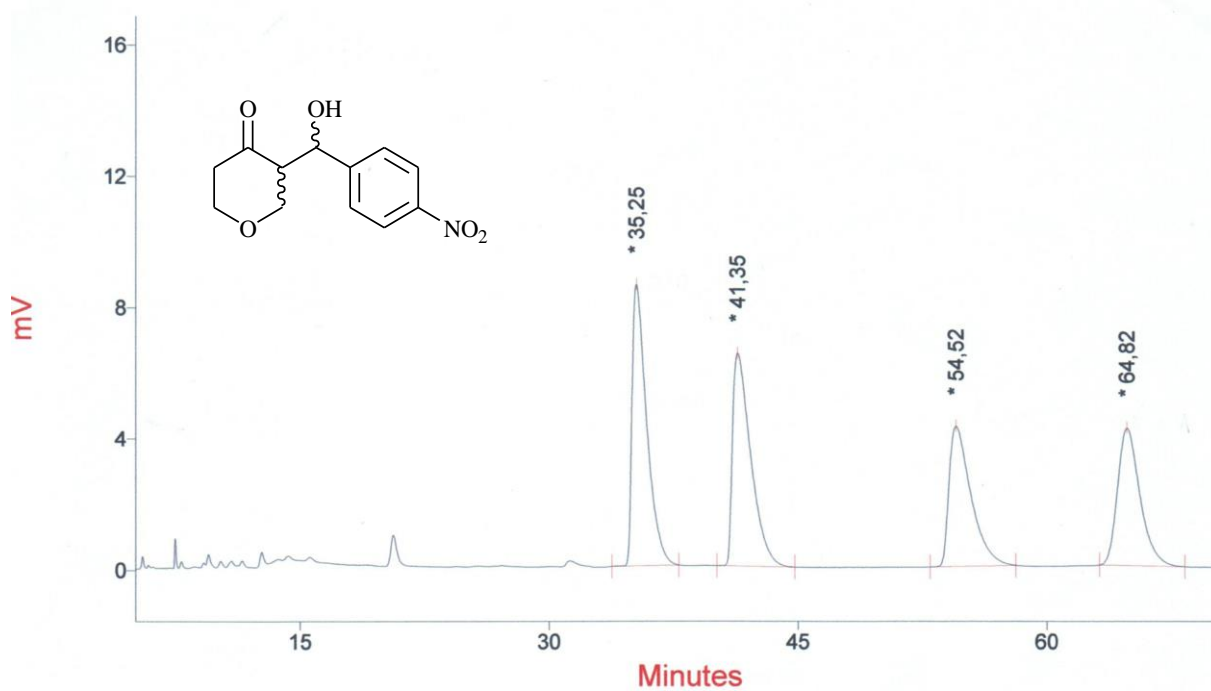




Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK AD-H hexane/isopropyl alcohol (90/10), 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.

$t_R = 35.05$  and  $45.30$  min (*syn*), peaks 1 and 2.

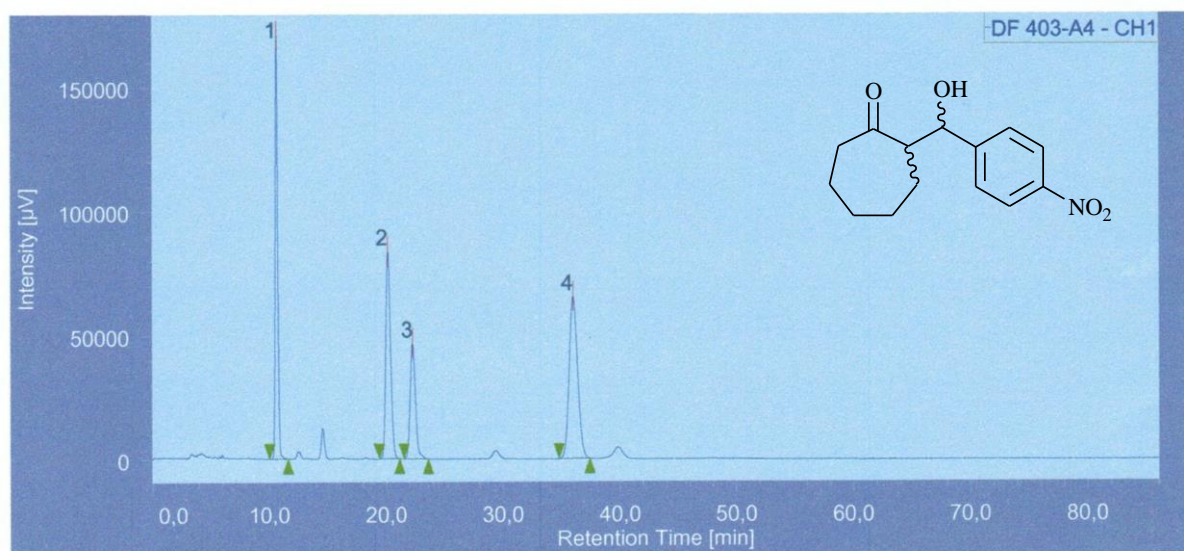
$t_R = 67.25$  and  $81.47$  min (*anti*), peaks 3 and 4.



Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK AD-H hexane/isopropyl alcohol (90/10), 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.

$t_R = 35.25$  and  $41.35$  min (*syn*), peaks 1 and 2.

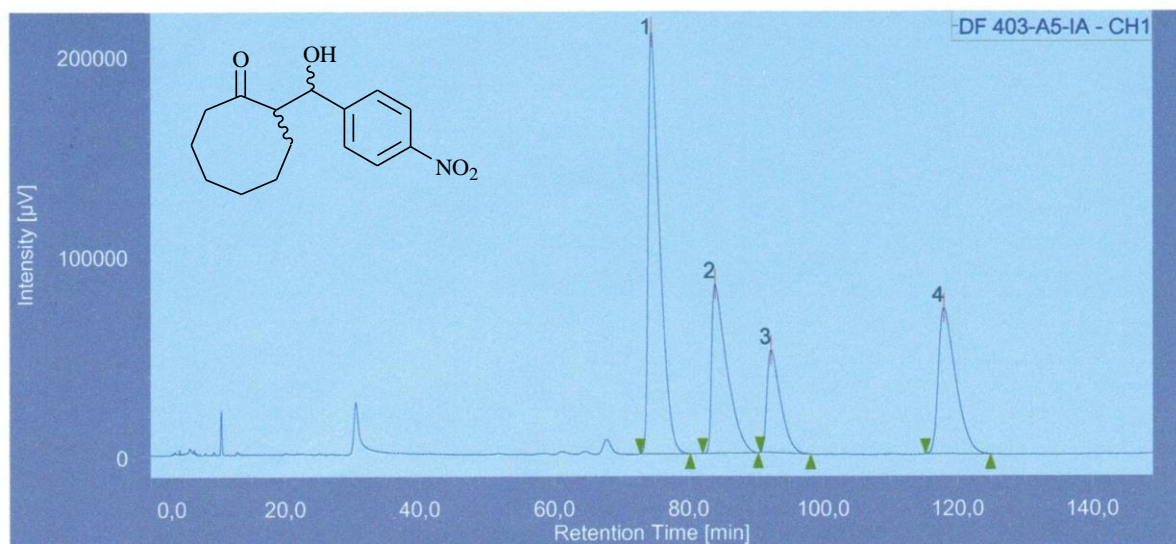
$t_R = 54.52$  and  $64.82$  min (*anti*), peaks 3 and 4.



Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK IA hexane/isopropyl alcohol (80/20), 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.

$t_R = 10.63$  and  $20.12$  min (*syn*), peaks 1 and 2.

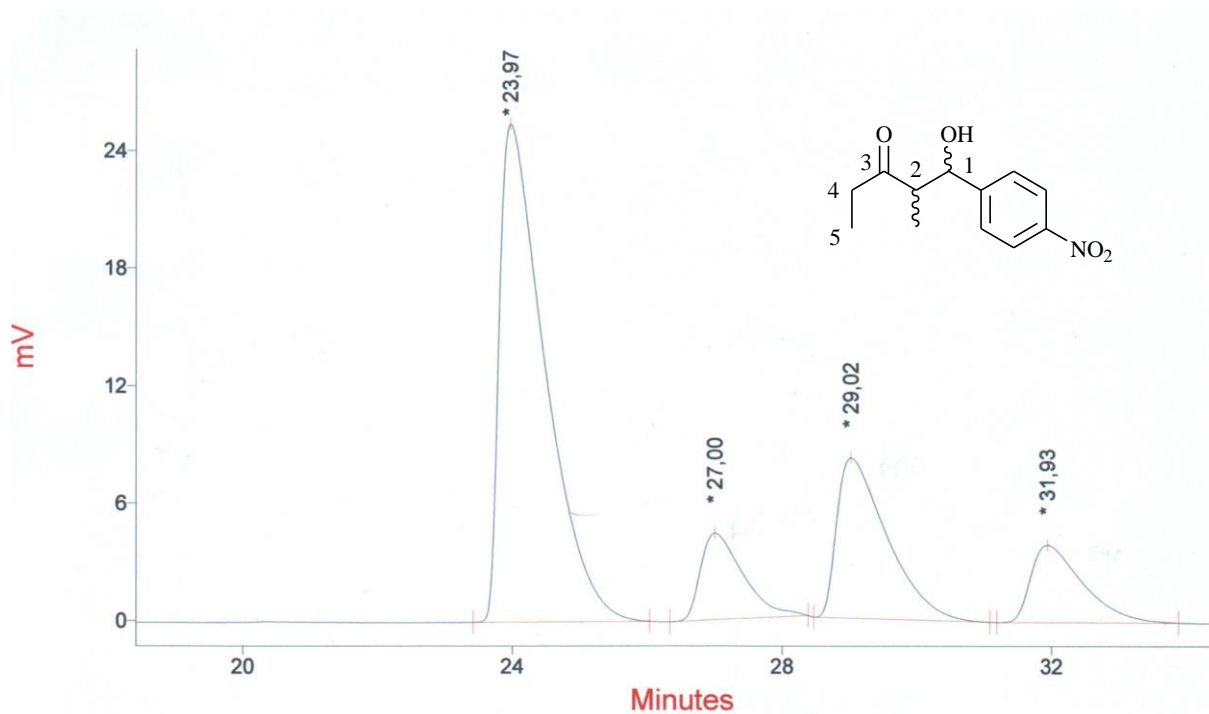
$t_R = 22.25$  and  $35.97$  min (*anti*), peaks 3 and 4.



Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK IA hexane/isopropyl alcohol (98/2), 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.

$t_R = 74.42$  and  $83.90$  min (*syn*), peaks 1 and 2.

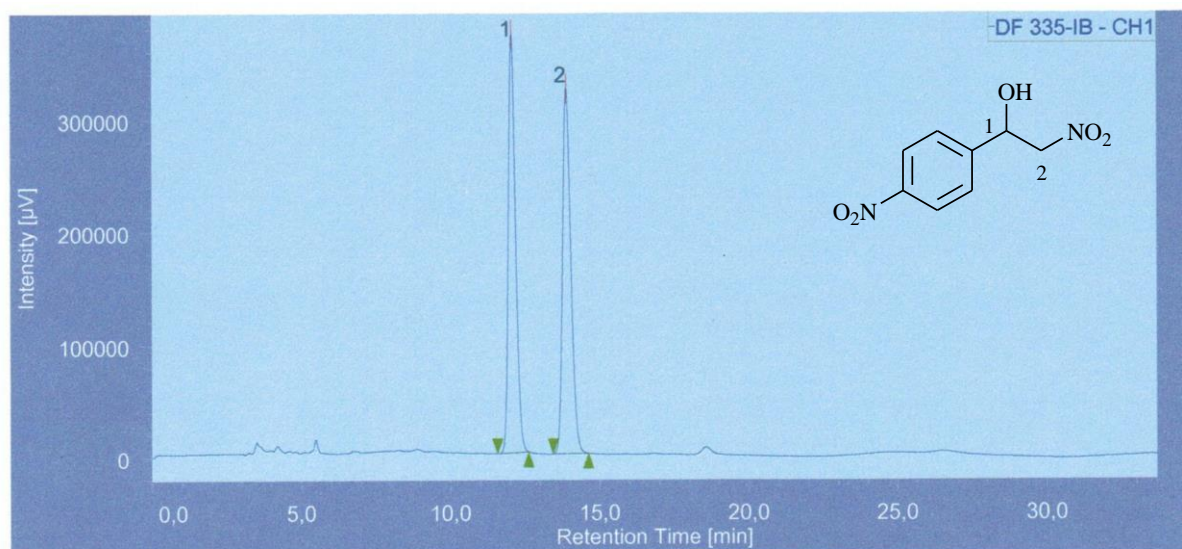
$t_R = 92.23$  and  $117.92$  min (*anti*), peaks 3 and 4.



Chiral HPLC analysis: CHIRALCEL OJ-H hexane/isopropyl alcohol (90/10), 0.8 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.

$t_R = 27.00$  and  $29.02$  min (*anti*), peaks 2 and 3.

$t_R = 23.97$  and  $31.93$  min (*syn*), peaks 1 and 4.



Chiral HPLC analysis: CHIRALPAK IB hexane/isopropyl alcohol (85/15), 1 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.

$t_R = 12.05$  and  $13.89$  min.

## **Bibliographie**

- <sup>1</sup> B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- <sup>2</sup> Pour des revues sur l'organocatalyse, voir: a) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267-9331; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; c) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
- <sup>3</sup> K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- <sup>4</sup> G. Breeding, P.S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.
- <sup>5</sup> H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22.
- <sup>6</sup> U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497.
- <sup>7</sup> Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- <sup>8</sup> Pour des revues sur l'aminocatalyse, voir: a) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819-824; b) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 6138-6171; c) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189; d) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632-649; e) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8-27.
- <sup>9</sup> a) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548-557; b) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569.
- <sup>10</sup> W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386-7387.
- <sup>11</sup> B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.
- <sup>12</sup> Pour une revue, voir: A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470.
- <sup>13</sup> T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, *316*, 582-585.
- <sup>14</sup> B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.
- <sup>15</sup> L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 16-17.
- <sup>16</sup> W. Wang, H. Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5077-5079.
- <sup>17</sup> a) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215; b) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248-264.
- <sup>18</sup> D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653-4655.
- <sup>19</sup> G. Lelais, D. W. C. MacMillan, "History and perspective of chiral organic catalysts" in *New frontiers in asymmetric catalysis*, K. Mikami, M. Lautens, Eds., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2007**.
- <sup>20</sup> M. Waser, "Asymmetric Organocatalysis in Natural Product Syntheses" -Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Vol. 96, A.D. Kinghorn, H. Falk, J. Kobayashi, Eds., Springer-Verlag, Wien, **2012**.
- <sup>21</sup> K. Draillard, J. Lebreton, J. Villiéras, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4281-4284.
- <sup>22</sup> B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573-575.
- <sup>23</sup> a) C. Agami, H. Sevestre, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1385-1386; b) C. Agami, N. Platzer, H. Sevestre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, *2*, 358-360.
- <sup>24</sup> C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 2785-2788.
- <sup>25</sup> V. B. Kurteva, C. A. M. Afonso, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 267-273.
- <sup>26</sup> B. List, *Synlett* **2001**, 1675-1686.
- <sup>27</sup> S. Samanta, J. Liu, R. Dodda, C.-G. Zhao, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5321-5323.
- <sup>28</sup> B. Wang, X.-w. Liu, L.-y. Liu, W.-x. Chang, J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5951-5954.
- <sup>29</sup> X.-Y. Huang, H.-J. Wang, J. Shi, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *114*, 1068-1081.
- <sup>30</sup> D. Gryko, M. Chromiński, D. J. Pielacińska, Prolinethioamides versus Prolinamides in Organocatalyzed Aldol Reactions—A Comparative Study. *Symmetry* **2011**, *3*, 265-282.
- <sup>31</sup> P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, "Enamine Catalysis" in *Asymmetric organocatalysis* -Topics in Current Chemistry, Vol. 291, B. List, Eds., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2010**.



- <sup>32</sup> a) S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, J.-P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074-3075; b) S. S. V. Ramasastry, K. Albertshofer, N. Utsumi, C. F. Barbas, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1621-1624.
- <sup>33</sup> Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958-961.
- <sup>34</sup> S. Samanta, C.-G. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7442-7443.
- <sup>35</sup> O. Tokuda, T. Kano, W.-G. Gao, T. Ikemoto, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5103-5105.
- <sup>36</sup> C. H. Senanayake, K. Fang, P. Grover, R. P. Bakale, C. P. Vandenbossche, S. A. Wald, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 819-822.
- <sup>37</sup> A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799.
- <sup>38</sup> X.-H. Cai, H. Guo, B. Xie, *Eur. J. Chem.* **2012**, *3*, 258-266.
- <sup>39</sup> A. Berkessel, H. Groger, D. MacMillan "Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis", WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**.
- <sup>40</sup> A. Córdova, S.-i Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866-1867.
- <sup>41</sup> Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, T. Sumiya, T. Urushima, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1435-1439.
- <sup>42</sup> N. S. Chowdari, M. Ahmad, K. Albertshofer, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2839-2842.
- <sup>43</sup> a) R. Martín-Rapún, X. Fan, S. Sayalero, M. Bahramnejad, F. Cuevas, M. A. Pericàs, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8780-8783; b) H. Zhang, S. Mitsumori, N. Utsumi, M. Imari, N. Garcia-Delgado, M. Mifsud, K. Albertshofer, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 875-886 ; c) L. Cheng, X. Wu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1018-1020 ; d) H. Zhang, M. Mifsud, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9630-9631 ; e) T. Kano, Y. Hato, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8467-8469 ; f) A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7749-7752.
- <sup>44</sup> S. Mitsumori, H. Zhang, P. Ha-Yeon Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040-1041.
- <sup>45</sup> M. Pouliquen, J. Blanchet, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1029-1032.
- <sup>46</sup> M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854.
- <sup>47</sup> M. Colladon, A. Scarso, P. Sgarbossa, R. A. Michelin, G. Strukul, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14006-14007.
- <sup>48</sup> X. Cui, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272-3296.
- <sup>49</sup> Y. A. Lin, B. G. Davis, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1219-1228.
- <sup>50</sup> I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952-1956.
- <sup>51</sup> J. J. Devery, J. C. Conrad, D. W. C. MacMillan, R. A. Flowers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6106-6110.
- <sup>52</sup> R. Beel, S. Kobialka, M. L. Schmidt, M. Engeser, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3293-3295.
- <sup>53</sup> H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 398-399.
- <sup>54</sup> a) M. Amatore, T. D. Beeson, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5121-5124; b) M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108-4109.
- <sup>55</sup> J. E. Wilson, A. D. Casarez, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11332-11334.
- <sup>56</sup> A. Mastracchio, A. A. Warkentin, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20648-20651.
- <sup>57</sup> D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77-80.
- <sup>58</sup> P. Renaud, P. Leong, *Science* **2008**, *322*, 55-56.
- <sup>59</sup> John B. Brazier, Nicholas C.O. Tomkinson, "Secondary and Primary Amine Catalysts for Iminium Catalysis" in *Asymmetric organocatalysis-Topics in Current Chemistry*, Vol. 291, B. List, Eds., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2010**.

- <sup>60</sup> M.-Y. Han, Y. Zhang, H.-Z. Wang, W.-K. An, B.-C. Ma, Y. Zhang, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2635-2640.
- <sup>61</sup> L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 1807-1821.
- <sup>62</sup> Pour des revues, voir: a) B. D. Mather, K. Viswanathan, K. M. Miller, T. E. Long, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 487-531; b) Y. Zhang, W. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 42-53.
- <sup>63</sup> S. H. McCooey, S. J. Connon, *Org. Lett.* **2007**, 9, 599-602.
- <sup>64</sup> A. Avila, R. Chinchilla, B. Fiser, E. Gómez-Bengoia, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 462-467.
- <sup>65</sup> P. Galzerano, G. Bencivenni, F. Pesciaoli, A. Mazzanti, B. Giannichi, L. Sambri, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 7846-7849.
- <sup>66</sup> W. Wu, X. Li, H. Huang, X. Yuan, J. Lu, K. Zhu, J. Ye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1743-1747.
- <sup>67</sup> K. M. Lokanatha Rai, "Heterocycles via Oxime Cycloadditions" in *Synthesis of Heterocycles via Cycloadditions I- Topics in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 12, A. Hassner, Eds., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2008**
- <sup>68</sup> A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458-2460.
- <sup>69</sup> K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10504-10505.
- <sup>70</sup> A. Sakakura, K. Suzuki, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2457-2465.
- <sup>71</sup> W. Chen, W. Du, Y.-Z. Duan, Y. Wu, S.-Y. Yang, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7667-7670.
- <sup>72</sup> N. Dwivedi, S. S. Bisht, R. P. Tripathi, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 2737-2743.
- <sup>73</sup> N. Singh, J. Pandey, R. P. Tripathi, *Catal. Commun.* **2008**, 9, 743-746.
- <sup>74</sup> T. Heckel, D. D. Konieczna, R. Wilhem, *Catalysts* **2013**, 3, 914-921.
- <sup>75</sup> C. Gioia, A. Ricci, L. Bernardi, K. Bourahla, N. Tanchoux, M. Robitzer, F. Quignard, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 588-594.
- <sup>76</sup> a) G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3245-3249; b) T. Ikariya, K. Murata, R. Noyori, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 393-406.
- <sup>77</sup> H. C. Aspinall, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1807-1850.
- <sup>78</sup> S. E. Denmark, T. Wynn, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6199-6200.
- <sup>79</sup> M. Johannsen, K. A. Jørgensen, G. Helmchen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7637-7638.
- <sup>80</sup> M. Terada, M. Kouchi, *Tetrahedron* **2006**, 62, 401-409.
- <sup>81</sup> J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Baishya, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7098-7100.
- <sup>82</sup> A. Brunner, S. Taudien, O. Riant, H. B. Kagan, *Chirality* **1997**, 9, 478-486.
- <sup>83</sup> S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1560-1638.
- <sup>84</sup> T. Werner, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1469-1481.
- <sup>85</sup> C. J. Abraham, D. H. Paull, C. Dogo-Isonagie, T. Lectka, *Synlett* **2009**, 1651-1654.
- <sup>86</sup> C.-L. Zhu, F.-G. Zhang, W. Meng, J. Nie, D. Cahard, J.-A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5869-5872.
- <sup>87</sup> O. Sereda, S. Tabassum, R. Wilhelm, "Lewis Acid Organocatalysts" in *Asymmetric organocatalysis-Topics in Current Chemistry*, Vol. 291, B. List, Eds., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2010**.
- <sup>88</sup> C.-T. Chen, S.-D. Chao, K.-C. Yen, C.-H. Chen, I.-C. Chou, S.-W. Hon, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11341-11342.
- <sup>89</sup> a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289-296; b) H. Klare, J. M. Neudörfl, B. Goldfuss, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 224-236; c) L. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 358-368.
- <sup>90</sup> P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 867-870.
- <sup>91</sup> Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187-1198.
- <sup>92</sup> E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 157-160.
- <sup>93</sup> T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Göbel, *Org. Lett.* **2000**, 2, 179-181.

- <sup>94</sup> M. De Rosa, L. Citro, A. Soriente, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8507-8510.
- <sup>95</sup> K. Ágoston, P. Fügedi, *Carbohydr. Res.* **2014**, 389, 50-56.
- <sup>96</sup> A. Puglisi, M. Benaglia, L. Raimondi, L. Lay, L. Poletti, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3295-3302.
- <sup>97</sup> A. Szabolcs, M. Molnár, G. Dibó, L. T. Mika, *Green Chem.* **2013**, 15, 439-445.
- <sup>98</sup> C.-H. Zhou, X. Xia, C.-X. Lin, D.-S. Tong, J. Beltramini, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5588-5617.
- <sup>99</sup> I. E. Agency, OECD/IEA, **2012** edn, **2012**.
- <sup>100</sup> T. W. R. Powell, T. M. Lenton, *Energy Environ. Sci.* **2012**, 5, 8116-8133.
- <sup>101</sup> Y. Pan, R. A. Birdsey, J. Fang, R. Houghton, P. E. Kauppi, W. A. Kurz, O. L. Phillips, A. Shvidenko, S. L. Lewis, J. G. Canadell, P. Ciais, R. B. Jackson, S. W. Pacala, A. D. McGuire, S. Piao, A. Rautiainen, S. Sitch, D. Hayes, *Science* **2011**, 333, 988-993.
- <sup>102</sup> D. L. Klass, *Biomass for Renewable Energy, Fuels, and Chemicals*, Elsevier, Amsterdam, **1998**.
- <sup>103</sup> C. Liu, H. Wang, A. M. Karim, J. Sun, Y. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, DOI: 10.1039/C3CS60414D.
- <sup>104</sup> Y. Nishiyama, J. Sugiyama, H. Chanzy, P. Langan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14300-14306.
- <sup>105</sup> F. Shahidi, J. K. V. Arachchi, Y.-J. Jeon, *Trends Food Sci. Technol.* **1999**, 10, 37-51.
- <sup>106</sup> H. Braconnot, *Ann. Chim. Phys.*, **1811**, 79, 265-304.
- <sup>107</sup> C. Wang, A. R. Esker, *Carbohydr. Polym.* **2014**, 102, 151-158.
- <sup>108</sup> a) X. Chen, S. L. Chew, F. M. Kerton, N. Yan, *Green Chem.* **2014**, 16, 2204-2212; b) M. Rinaudo, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 603-632.
- <sup>109</sup> a) Y. Dong, C. Xu, J. Wang, Y. Wu, M. Wang, Y. Ruan, *J. Appl. Polym. Sci.* **2002**, 83, 1204-1208; b) S. P. Campana-Filho, D. d. Britto, E. Curti, F. R. Abreu, M. B. Cardoso, M. V. Battisti, P. C. Sim, R. C. Goy, R. Signini, R. L. Lavall, *Quim. Nova* **2007**, 30, 644-650.
- <sup>110</sup> J. Kumirska, M. Czerwicka, Z. Kaczyński, A. Bychowska, K. Brzozowski, J. Thöming, P. Stepnowski, *Mar. Drugs* **2010**, 8, 1567-1636.
- <sup>111</sup> Y. Saito, J. L. Putaux, T. Okano, F. Gaill, H. Chanzy, *Macromolecules* **1997**, 30, 3867-3873.
- <sup>112</sup> K. M. Rudall, *J. Polym. Sci., Part C: Polym. Symp.* **1969**, 28, 83-102.
- <sup>113</sup> E. Atkins, *J. Biosci.* **1985**, 8, 375-387.
- <sup>114</sup> R. N. Tharanathan, F. S. Kittur, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2003**, 43, 61-87.
- <sup>115</sup> R. Flores, S. Barrera-Rodríguez, K. Shirai, C. Durán-de-Bazúa, *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, 104, 3909-3916.
- <sup>116</sup> C. K. S. Pillai, W. Paul, C. P. Sharma, *Prog. Polym. Sci.* **2009**, 34, 641-678.
- <sup>117</sup> a) M. Rinaudo, G. Pavlov, J. Desbrières, *Polymer* **1999**, 40, 7029-7032; b) K. M. Kim, J. H. Son, S.-K. Kim, C. L. Weller, M. A. Hanna, *J. Food Sci.* **2006**, 71, E119-E124.
- <sup>118</sup> C. Kienzle-Sterzer, D. Rodriguez-Sanchez, C. Rha, *J. Appl. Polym. Sci.* **1982**, 27, 4467-4470.
- <sup>119</sup> a) M. M. Issa, M. Köping-Höggård, P. Artursson, *Drug Discov. Today Techn.* **2005**, 2, 1-6; b) A. El Hadrami, L. R. Adam, I. El Hadrami, F. Daayf, *Mar. Drugs* **2010**, 8, 968-987.
- <sup>120</sup> J. Z. Knaul, S. M. Hudson, K. A. M. Creber, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **1999**, 37, 1079-1094.
- <sup>121</sup> E. Onsosen, O. Skaugrud, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1990**, 49, 395-404.
- <sup>122</sup> M. L. Tsaih, R. H. Chen, *J. Appl. Polym.* **2003**, 88, 2917-2923.
- <sup>123</sup> C. K. S. Pillai, W. Paul, C. P. Sharma, "Chitosan: manufacture, properties and uses" in Chitosan: manufacture, properties, and usage- Biotechnology in Agriculture, Industry and Medicine, Samuel P. Davis, Eds., Nova Science Publishers, inc, New york, **2011**.
- <sup>124</sup> a) T. K. Sini, S. Santhosh, P. T. Mathew, *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 2423-2429; b) I. Tsigos, A. Martinou, D. Kafetzopoulos, V. Bouriotis, *Trends Biotechnol.* **2000**, 18, 305-312.

- <sup>125</sup> a) G. Lodhi, Y.-S. Kim, J.-W. Hwang, S.-K. Kim, Y.-J. Jeon, J.-Y. Je, C.-B. Ahn, S.-H. Moon, B.-T. Jeon, P.-J. Park, *BioMed. Res. Int.* **2014**, article ID 654913.
- <sup>126</sup> S.-K. Kim, N. Rajapakse, *Carbohydr. Polym.* **2005**, *62*, 357-368.
- <sup>127</sup> a) P. Lerouge, P. Roche, C. Faucher, F. Maillet, G. Truchet, J.-C. Promé, J. Dénarié *Nature*, **1990**, *344*, 781; b) G. Truchet, P. Roche, P. Lerouge, J. Vasse, S. Camut, F. de Billy, J.-C. Promé, J. Dénarié *Nature*, **1991**, *351*, 670. Pour des revues, voir: c) J. Dénarié, F. Debellé, J.-C. Promé, *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 503; d) S. R. Long, *Plant Cell* **1996**, *8*, 1885; H. P. Spaink, *Annu. Rev. Microbiol.* **1998**, *54*, 257; e) J.-M. Beau, *Chimia* **2011**, *65*, 45-48.
- <sup>128</sup> Pour une revue récente, voir: Y. Yang, B. Yu, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1023-1046.
- <sup>129</sup> a) Y. J. Jeon, F. Shahidi, S.-K. Kim, *Food Rev. Int.* **2000**, *16*, 159-176; b) B. B. Aam, E. B. Heggset, A. L. Norberg, M. Sørli, K. M. Vårum, V. G. H. Eijsink, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 1482-1517.
- <sup>130</sup> F. Tian, Y. Liu, K. Hu, B. Zhao, *Journal of Materials Science* **2003**, *38*, 4709-4712.
- <sup>131</sup> K. V. Harish Prashanth, S. M. Dharmesh, K. S. Jagannatha Rao, R. N. Tharanathan, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 190-195.
- <sup>132</sup> V. K. Mourya, N. N. Inamdar, Y. M. Choudhari, *Polym. Sci. Ser. A* **2011**, *53*, 583-612.
- <sup>133</sup> A. Domard, N. Cartier, *Int. J. Biol. Macromol.* **1989**, *11*, 297-302.
- <sup>134</sup> E. Furusaki, Y. Ueno, N. Sakairi, N. Nishi, S. Tokura, *Carbohydr. Polym.* **1996**, *29*, 29-34.
- <sup>135</sup> Z. Jia, D. Shen, *Carbohydr. Polym.* **2002**, *49*, 393-396.
- <sup>136</sup> J. Defaye, A. Gadelle, C. Pedersen, *Carbohydr. Res.* **1994**, *261*, 267-277.
- <sup>137</sup> S. T. Horowitz, S. Roseman, H. J. Blumenthal, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5046-5049.
- <sup>138</sup> M. Falk, D. G. Smith, J. McLachlan, A. G. McInnes, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 2269-2281.
- <sup>139</sup> a) A. Einbu, H. Grasdalen, K. M. Vårum, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1055-1062; b) K. M. Vårum, M. H. Ottøy, O. Smidsrød, *Carbohydr. Polym.* **2001**, *46*, 89-98.
- <sup>140</sup> a) K. Nagasawa, Y. Tohira, Y. Inoue, N. Tanoura, *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 95-102; b) K. Nagasawa, N. Tanoura, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 157-162.
- <sup>141</sup> a) M. Bergmann, L. Zervas, E. Silberkweit, *Ber.* **1931**, *64*, 2436-2440; b) S. A. Barker, A. B. Foster, M. Stacey, J. M. Webber, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2218-2227; c) T. Osawa, *Carbohydr. Res.* **1966**, *1*, 435-443; d) M. Spinola, R. W. Jeanloz, *J. Biol. Chem.* **1970**, *245*, 4158-4162; e) M. Schaban, R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **1971**, *19*, 311-318; f) R. Otson, C. Reyes-Zamora, J. Y. Tang, C. S. Tsai, *Can. J. Biochem.* **1973**, *51*, 1-6; g) S.-I. Nishimura, H. Kuzuhara, Y. Takiguchi, K. Shimahara, *Carbohydr. Res.* **1989**, *194*, 223-231; h) R. Chang, A. R. Yeager, N. S. Finney, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 39-41; i) M. Mathiselvam, A. Srivastava, B. Varghese, S. Pérez, *Carbohydr. Res.* **2013**, *380*, 37-44.
- <sup>142</sup> F. M. Delmotte, M. L. P. Monsigny, *Carbohydr. Res.* **1974**, *36*, 219-226.
- <sup>143</sup> T. Inaba, T. Ohgushi, Y. Iga, E. Hasegawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1597-1603.
- <sup>144</sup> S.-I. Nishimura, H. Kuzuhara, Y. Takiguchi, K. Shimahara, *Carbohydr. Res.* **1989**, *194*, 223-231.
- <sup>145</sup> K. Kurita, K. Tomita, S. Ishii, S.-I. Nishimura, K. Shimoda, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1993**, *31*, 2393-2395.
- <sup>146</sup> F. Shahidi, R. Abuzaytoun, *Adv. Food. Nutr. Res.* **2005**, *49*, 93-135.
- <sup>147</sup> J. C. Cabrera, P. Van Cutsem, *Biochem. Eng. J.* **2005**, *25*, 165-172.
- <sup>148</sup> L. Ramírez-Coutiño, M. d. C. Marín-Cervantes, S. Huerta, S. Revah, K. Shirai, *Process Biochem.* **2006**, *41*, 1106-1110.
- <sup>149</sup> R. Yoksan, M. Akashi, M. Miyata, S. Chirachanchai, *Radiat. Res.* **2004**, *161*, 471-480.
- <sup>150</sup> E. W. Thomas, *Carbohydr. Res.* **1973**, *26*, 225-226.
- <sup>151</sup> Ce protocole modifié a été initialement mis au point dans le laboratoire par Aurélien Alix.
- <sup>152</sup> G. Despras, A. Alix, D. Urban, B. Vauzeilles, J.-M. Beau, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2014**, *53*, 11912-11916.

- <sup>153</sup> A. V. Demchenko, "General Aspects of the Glycosidic Bond Formation" in *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*, A.V. Demchenko, Eds., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2008**.
- <sup>154</sup> L. K. Mydock, A. V. Demchenko, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 497-510.
- <sup>155</sup> I. Tvaroška, T. Bleha, in *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Vol. 47 (Eds.: R. S. Tipson, H. Derek), Academic Press, 1989, pp. 45-123.
- <sup>156</sup> a) A. V. Demchenko, *Synlett* **2003**, 1225-1240; b) A. V. Demchenko, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 35-79.
- <sup>157</sup> C. O. Kappe, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127-1139.
- <sup>158</sup> Ü. Yılmaz, H. Küçükbay, S. Deniz, N. Şireci, *Molecules* **2013**, *18*, 2501-2517.
- <sup>159</sup> A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164-178.
- <sup>160</sup> S. Mandal, N. Sharma, B. Mukhopadhyay, *Synlett* **2009**, 3111-3114.
- <sup>161</sup> H. Christensen, M. S. Christiansen, J. Petersen, H. H. Jensen, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3276-3283.
- <sup>162</sup> A. Stévenin, F.-D. Boyer, J.-M. Beau, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1699-1702.
- <sup>163</sup> A. Xolin, A. Stévenin, M. Pucheault, S. Norsikian, F.-D. Boyer, J.-M. Beau, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 992-1000.
- <sup>164</sup> a) B. Bhatt, R. Böhm, P. S. Kerry, J. C. Dyason, R. J. M. Russell, R. J. Thomson, M. von Itzstein, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8963-8968; b) J.-L. de Paz, R. Ojeda, Á. G. Barrientos, S. Penadés, M. Martín-Lomas *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 149-158.
- <sup>165</sup> T. Buskas, P. J. Garegg, P. Konradsson, J.-L. Maloisel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2187-2194.
- <sup>166</sup> a) H. Bock, R. Dammel, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5261-5269; b) H. Bock, R. Dammel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 504-526.
- <sup>167</sup> A. A. Joseph, V. P. Verma, X.-Y. Liu, C.-H. Wu, V. M. Dhurandhare, C.-C. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 744-753.
- <sup>168</sup> H. Yamada, T. Hayashi, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 581-585.
- <sup>169</sup> A. Français, D. Urban, J.-M. Beau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8662-8665.
- <sup>170</sup> S. Xiang, J. Ma, B. K. Gorityala, X.-W. Liu, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2957-2959.
- <sup>171</sup> M. Iwashita, K. Makide, T. Nonomura, Y. Misumi, Y. Otani, M. Ishida, R. Taguchi, M. Tsujimoto, J. Aoki, H. Arai, T. Ohwada, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5837-5863.
- <sup>172</sup> C. Salomé, E. Salomé-Grosjean, K. D. Park, P. Morieux, R. Swendiman, E. DeMarco, J. P. Stables, H. Kohn, *J. Med. Chem.* **2009**, *53*, 1288-1305.
- <sup>173</sup> J. Kalikanda, Z. Li, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2380-2383.
- <sup>174</sup> I. A. Smellie, S. Bhakta, E. Sim, A. J. Fairbanks, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2257-2266.
- <sup>175</sup> P.-M. Åberg, B. Ernst, *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 228-233.
- <sup>176</sup> P. Fügedi, P. Garegg, H. Lönn, T. Norberg, *Glycoconjugate J.* **1987**, *4*, 97-108.
- <sup>177</sup> S. Yamago, T. Yamada, T. Maruyama, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2145-2148.
- <sup>178</sup> Pour une revue, voir: J. D. C. Codee, R. E. J. N. Litjens, L. J. van den Bos, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 769-782.
- <sup>179</sup> a) W. Pilgrim, P. V. Murphy, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6747-6755; b) R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 212-235.
- <sup>180</sup> a) S. K. Chatterjee, P. Nuhn, *Chem. Commun.* **1998**, 1729-1780; b) G. Wei, X. Lv, Y. Du, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 3096-3099.
- <sup>181</sup> D. Chaplin, D. H. G. Crout, S. Bornemann, D. W. Hutchinson, R. Khan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 235-237.
- <sup>182</sup> T. Mikeska, M. Nieger, H. Mansikkamäki, J. Daniels, T. Kolter, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2119-2128.
- <sup>183</sup> J. Agarwal, R. K. Peddinti, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3502-3505.

- <sup>184</sup> D. P. G. Emmerson, R. Villard, C. Mugnaini, A. Batsanov, J. A. K. Howard, W. P. Hems, R. P. Tooze, B. G. Davis, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3826-3838.
- <sup>185</sup> H. Myszka, D. Bednarczyk, M. Najder, W. Kaca, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 133-141.
- <sup>186</sup> D. Horton, *D. Org. Synth.* **1966**, *46*, 1.
- <sup>187</sup> L.-X. Wang, Y. C. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 581-591.
- <sup>188</sup> M. Tajbakhsh, R. Hosseinzadeh, H. Alinezhad, S. Ghahari, A. Heydari, S. Khaksar, *Synthesis* **2011**, 490-496.
- <sup>189</sup> A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.
- <sup>190</sup> Y. Kajihara, H. Kodama, T. Endo, H. Hashimoto, *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 361-378.
- <sup>191</sup> J.-C. Jacquinet, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1974**, *32*, 101-114.
- <sup>192</sup> K. R. Reddy, K. Rajgopal, C. U. Maheswari, M. Lakshmi Kantam, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1549-1552.
- <sup>193</sup> A. Ricci, L. Bernardi, C. Gioia, S. Vierucci, M. Robitzer, F. Quignard, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6288-6290.
- <sup>194</sup> F. Quignard, R. Valentin, F. Di Renzo, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1300-1310.
- <sup>195</sup> P. Rota, P. Allevi, R. Colombo, M. L. Costa, M. Anastasia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1850-1853.
- <sup>196</sup> A. G. Pearson, M. J. Kiefel, V. Ferro, M. von Itzstein, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4614-4625.
- <sup>197</sup> a) G. Zemplén, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1555-1564; b) K. Ágoston, A. Dobó, J. Rákó, J. Kerékgyártó, Z. Szurmai, *Carbohydr. Res.* **2001**, *330*, 183-190.
- <sup>198</sup> M. De Nisco, S. Pedatella, S. Bektaş, A. Nucci, R. Caputo, *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 273-277.
- <sup>199</sup> H. Zhang, W. Zhao, J. Zou, Y. Liu, R. Li, Y. Cui, *Chirality* **2009**, *21*, 492-496.
- <sup>200</sup> N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966-4967.
- <sup>201</sup> Y. Alvarez-Casao, E. Marques-Lopez, R. P. Herrera, *Symmetry* **2011**, *3*, 220-245.
- <sup>202</sup> F. Zhong, G.-Y. Chen, Y. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *13*, 82-85.
- <sup>203</sup> E. W. Thomas, *Carbohydr. Res.* **1974**, *33*, 175-177.
- <sup>204</sup> K. Matsuoka, Y. Matsuzawa, K. Kusano, D. Terunuma, H. Kuzuhara, *Biomacromolecules* **2000**, *1*, 798-800.
- <sup>205</sup> F. Nanjo, K. Sakai, T. Usui, I. Takai, Y. Ishido, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 67-82.
- <sup>206</sup> J. E. Heidlas, W. J. Lees, P. Pale, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 146-151.
- <sup>207</sup> K.-H. Chen, W.-F. Fang, Y.-T. Chen, J.-M. Fang, J.-T. Yang, *Chem. Eng. J.* **2012**, *198*-199, 33-37.
- <sup>208</sup> E. Kamst, K. Zegelaar-Jaarsveld, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, B. J. J. Lugtenberg, H. P. Spink, *Carbohydr. Res.* **1999**, *321*, 176-189.
- <sup>209</sup> B. Roy, B. Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3783-3787.
- <sup>210</sup> J.-i. Kadokawa, T. Nagaoka, J. Ebana, H. Tagaya, K. Chiba, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 341-344.
- <sup>211</sup> B. Weissmann, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1690-1691.
- <sup>212</sup> S. A. Thadke, S. Hotha, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5912-5914.
- <sup>213</sup> F. H. Cano, C. Foces-Foces, J. Jimenez-Barbero, M. Martin-Lomas, *Carbohydr. Res.* **1984**, *127*, 338-344.
- <sup>214</sup> D. A. Lamprecht, N. O. Muneri, H. Eastwood, K. J. Naidoo, E. Strauss, A. Jardine, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5278-5288.
- <sup>215</sup> D. W. Gammon, D. J. Steenkamp, V. Mavumengwana, M. J. Marakalala, T. T. Mudzunga, R. Hunter, M. Munyololo, *Biorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2501-2514.
- <sup>216</sup> G. Mugunthan, K. P. R. Kartha, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5631-5634.

- <sup>217</sup> D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8411-8419.
- <sup>218</sup> X. Ge, C. Qian, Y. Chen, X. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 596-601.
- <sup>219</sup> N. Moitessier, C. Henry, N. Aubert, Y. Chapleur, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6191-6194.
- <sup>220</sup> J. M. Vega-Pérez, J. L. Espartero, F. J. Ruiz, F. Alcudia, *Carbohydr. Res.* **1992**, *232*, 235-247.
- <sup>221</sup> D. P. G. Emmerson, W. P. Hems, B. G. Davis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 213-221.
- <sup>222</sup> E. J. Grayson, B. G. Davis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2361-2364.
- <sup>223</sup> A. G. Sánchez, A. C. Ventulá, U. Scheidegger, *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 173-183.
- <sup>224</sup> P. Boullanger, M. Jouineau, B. Bouammali, D. Lafont, G. Descotes, *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 151-164.
- <sup>225</sup> a) M. Kiso, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 309-323; b) F. Dasgupta, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 239-255.
- <sup>226</sup> E. M. S. Pérez, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, M. E. Light, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, A. Sancho, *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 23-32.
- <sup>227</sup> Y. Cai, C.-C. Ling, D. R. Bundle, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2120-2126.
- <sup>228</sup> G. E. Whitworth, M. S. Macauley, K. A. Stubbs, R. J. Dennis, E. J. Taylor, G. J. Davies, I. R. Greig, D. J. Vocadlo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *129*, 635-644.
- <sup>229</sup> J. Vega-Pérez, J. Espartero, M. Vega, J. Candela, F. Ingesias-Guerra, F. Alcudia, *Eur. J. Mass Spectrom.* **1995**, *1*, 161-169.
- <sup>230</sup> C. Henry, J.-P. Joly, Y. Chapleur, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 689-695.
- <sup>231</sup> S. Takahashi, H. Terayama, H. Koshino, H. Kuzuhara, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14871-14884.
- <sup>232</sup> D. J. Silva, H. Wang, N. M. Allanson, R. K. Jain, M. J. Sofia, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5926-5929.
- <sup>233</sup> A. D'Almeida, M. Ionata, V. Tran, C. Tellier, M. Dion, C. Rabiller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1243-1246.
- <sup>234</sup> G. Despras, D. Urban, B. Vauzeilles, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1067-1069.
- <sup>235</sup> N. Z. Abdelwahab, M. D. Urbaniak, M. A. J. Ferguson, A. T. Crossman, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 708-714.
- <sup>236</sup> J. Lüning, U. Möller, D. Müller, P. Welzel, A. Markus, Y. van Heijenoort, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10587-10596.
- <sup>237</sup> B. Yu, Q. Ouyang, C. Li, Y. Hui, *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 297-302.
- <sup>238</sup> P. Gatellier, J. P. Grivet, F. Delmotte, *Biochim. Biophys. Acta, Protein Struct. Mol. Enzymol.* **1987**, *916*, 428-436.
- <sup>239</sup> K. Glegoła, E. Framery, C. Goux-Henry, K. Michał Pietrusiewicz, D. Sinou, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7133-7141.
- <sup>240</sup> H. Lin, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13998-14003.
- <sup>241</sup> F. P. Boulineau, A. Wei, *Carbohydr. Res.* **2001**, *334*, 271-279.
- <sup>242</sup> X. Hu, W. Zhang, I. Carmichael, A. S. Serianni, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4641-4652.
- <sup>243</sup> J. Agarwal, R. K. Peddinti, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6390-6406.
- <sup>244</sup> B.-L. Zheng, Q.-Z. Liu, C.-S. Guo, X.-L. Wang, L. He, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2913-2915.
- <sup>245</sup> X.-W. Liu, T. N. Le, Y. Lu, Y. Xiao, J. Ma, X. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3997-4003.
- <sup>246</sup> Y. Wu, Y. Zhang, M. Yu, G. Zhao, S. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4417-4420.
- <sup>247</sup> T. Kanemitsu, A. Umehara, M. Miyazaki, K. Nagata, T. Itoh, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 993-997.
- <sup>248</sup> S. Singh Chimni, S. Singh, D. Mahajan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2276-2284.
- <sup>249</sup> C.-S. Da, L.-P. Che, Q.-P. Guo, F.-C. Wu, M. Xiao, Y.-N. Jia, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2541-2546.
- <sup>250</sup> M. N. Elinson, A. I. Ilovawasky, V. M. Merkulova, F. Barba, B. Batanero, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5915-5919.

## **Résumé/Abstract**



## Catalyse organique énantiosélective par des oligomères de taille bien définie de chitosane

Des oligomères de taille définie de chitosane ont été préparés et testés en tant qu'organocatalyseurs dans des réactions d'aldolisation énantiosélectives. Les précurseurs de ces catalyseurs sont obtenus en une seule étape par une réaction d'acétolyse contrôlée de la chitine, second polysaccharide le plus abondant. Une méthodologie reposant sur des réactions de glycosylation sous activation micro-ondes a été développée afin de fonctionnaliser la position anomérique de ces oligomères. Ainsi, le triflate de cuivre(II), utilisé en quantité catalytique, s'est révélé être le promoteur le plus efficace pour l'activation de la glucosamine ou du chitobiose peracétylés de configuration  $\alpha$ . La sélectivité  $\alpha$  des produits glycosylés résultent d'une isomérisation *in situ* des produits cinétiques  $\beta$ . Des organocatalyseurs se différenciant par leur partie aglycone et par leur degré de substitution ont été synthétisés en peu d'étapes. Les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec un dérivé du chitobiose soluble en milieu aqueux. Nous avons montré, qu'en présence d'un co-catalyseur acide, l'acide 4-nitrobenzoïque, la réaction entre la cyclohexanone et le 4-nitrobenzaldéhyde, conduit à l'adduit *anti* avec un bon excès énantiomérique (89% *ee*). De plus, nous avons également montré que ce catalyseur pouvait être réutilisé dans plusieurs cycles catalytiques sans perte de sélectivité.

**Mots clés :** Catalyse énantiosélective, aldolisation, chitine, micro-ondes, glycosylation, oligomères, glucosamine.

## Enantioselective organocatalysis with size-defined chitosan oligomers

The catalytic behaviour of size-defined chitosan oligomers has been evaluated for asymmetric aldol reactions. These oligomers were obtained from chitin, which is one of the most abundant naturally occurring polymers, as a renewable starting biomolecule. Thus, controlled depolymerization of chitin was carried out by acetolysis providing per-*O*-acetylated *N*-acetyl- $\alpha$ -D-glucosamine oligomers with a polymerization degree from 2 to 4. To investigate the influence of the aglycon moiety, we developed a Lewis acid-promoted glycosylation reactions under microwave irradiation. Thus, a catalytic amount of copper(II) triflate proved to be the most effective promoter for the activation of  $\alpha$ -per-*O*-acetylated glucosamine oligomers, which are considered as poorly reactive substrates, to selectively obtain  $\alpha$ -glycosylated compounds. This selectivity results from *in situ* isomerization of kinetic  $\beta$  products. Chitosan-based catalysts, which differ in the distribution pattern, were synthesized in a few steps. The most promising results were obtained with a chitobiose derivative, which efficiently catalyzed the aldol reaction between cyclohexanone and 4-nitrobenzaldehyde, in the presence of 4-nitrobenzoic acid as a co-catalyst, in water, providing the *anti*-adduct in high yield with good enantioselectivity (89% *ee*). In addition, this homogeneous organocatalyst can be reused in several cycles without loss of catalytic activity.

**Keywords:** Enantioselective catalysis, aldolisation, chitin, microwave, glycosylation, oligomers, glucosamine.